

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

38

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

GRAND Danièle, Louise, née CHOUART,

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 19 Avril 1936, à Montbrehain (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

1968

**CENT CAS D'UTILISATION
D'UN NOUVEAU PROGESTATIF :
LE CIBA 31'458-Ba, EN OBSTÉTRIQUE.**

Président : Mr. F. LEPAGE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)
1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

GRAND Danièle, Louise, née CHOUART,

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 19 Avril 1936, à Montbrehain (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

CENT CAS D'UTILISATION D'UN NOUVEAU PROGESTATIF : LE CIBA 31'458-Ba, EN OBSTÉTRIQUE.

Président : Mr. F. LEPAGE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)
1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.),
 GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L.
 de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE
 (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-
 SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.),
 MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR
 VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.),
 QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),
 TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR : Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR : Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

mm.

Biophysique médicale.....	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	N...
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	MAURICE (P.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.....	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	N...
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie.....	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique.....	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie.....	BARBIER (P.)
Biochimie médicale.....	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale.....	LOEPER (J.)
Physiologie.....	(DEJOURS (P.)
	(SCHERRER (J.)
	(KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale.....	(GOUGEROT (L.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale.....	FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique.....	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIÉ (P.)
- - (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
- (Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
- - -.....	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales (Cochin.....	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	SICARD (A.)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - - (Foch).....	PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon).....	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)

Clinique de Génétique médicale	
(Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique	
(Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et	
syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	
(Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses	
(Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de	
l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang	
(Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système	
nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	N...
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	CONTE (M.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climato-	
logie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédia-	
trie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré	
et des maladies métaboliques	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
(Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	
(Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
- - (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière)	AUBRY (M.)

mm.

Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul- ture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopé- dique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais)	POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.) (BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) (AZERAD (E.) (BOUR (H.) (CAROLI (J.) (DREYFUS (B.) (GROSSIORD (A.)
Médecine	(LAMBLING (A.) (LAUNAY (Cl.) (PAYET (M.)

MM.

Médecine.....	(PERRAULT (M.) (SIGUIER (F.) (WORMS (R.)
Néphrologie.....	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie.....	LE BEAU (J.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	MADURO (R.)
Pédiatrie.....	(POLONOVSKI (Cl.) (ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie.....	(KREIS (B.) (MEYER (A.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.) (CARTIER (P.)
Biochimie médicale.....	(GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Biologie médicale.....	HARTMANN (L.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses.....	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G.)
Pédiatrie.....	ROSSIER (A.) (COURSAGET (J.) (GREMY (F.)
Physique médicale.....	
Physiologie.....	GIRARD (Fr.)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.....	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la

Faculté P. LEVA (J.)

Conseiller administra-
tif

Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de)

la Bibliothèque)

Conservateur du Musée)

d'Histoire de la)

Médecine) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs)

Mlles DUMAITRE (P.),

) LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires)

Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),

) Mlles DUROZDY (M.-F.),

) ROBERGE (G.), Dr. SCHILLER (L)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON PARRAIN

A MA MÈRE

Qui, par son amour, sa compréhension, ses sacrifices et son dévouement lors des heures difficiles, m'a permis de vivre une jeunesse heureuse et de mener mes études à leur terme.

A MON MARI

A MON FILS

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. L E P A G E

Professeur de Clinique obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Qu'il soit assuré de mon
profond respect.

A MON MAÎTRE Monsieur le Docteur J. L. L.

Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux de Paris

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de ma reconnaissance
et de mon respectueux atta-
chement.

A Monsieur le Docteur R. TRÉVOUX

Attaché de Consultation
à la Maternité de l'Hôpital Bretonneau

Qu'il me permette d'exprimer
ici, pour ce travail qui est
surtout le sien, ma profonde
estime et mon amicale reconnaissance.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT :

- Professeur P. MOULONGUET
- Docteur MOUSSOIR
- Docteur LANVIN
- Professeur agrégé GRASSET
- Professeur LACOMME
- Professeur ROBEY

CENT CAS D'UTILISATION

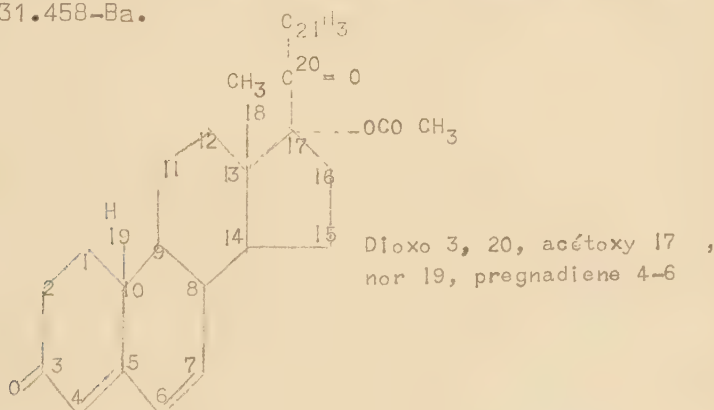
D'UN NOUVEAU PROGESTATIF : LE LIBA 31.458-Ba

EN OBSTÉTRIQUE

INTRODUCTION

L'administration de progestatifs, en présence de symptômes évoquant une menace d'avortement ou d'accouchement prématuré, paraît un geste couramment admis à l'heure actuelle. L'efficacité des gestagènes, dans de telles circonstances, constitue d'ailleurs un excellent critère de leur activité.

Il nous a été donné d'expérimenter récemment, en obstétrique, un nouveau gestagène de synthèse : le CIBA 31.458-Ba.



Ce produit, comme les autres progestatifs de synthèse, est actif par voie buccale, ce qui lui confère un avantage incontestable sur la progestérone et ses dérivés, seulement efficaces par voie parentérale.

Les malades chez qui cette médication a été prescrite ont été examinées et suivies, soit à la Maternité de l'Hôpital Bretonneau, dans le Service de notre Maître le Docteur LANVIN, soit dans la clientèle privée des Docteurs LANVIN et TREVOUX, qui ont bien voulu nous communiquer leurs dossiers, ce dont nous les remercions vivement.

Le but de ce travail est de rapporter les résultats que nous avons obtenus à l'aide du CIBA 31.458-Ba. Pour la clarté de l'exposé, il sera divisé en deux grandes parties :

- La première sera consacrée à l'étude toxicologique et pharmacologique, telle qu'elle ressort des données de l'expérimentation animale.

- La deuxième, aux résultats que nous avons obtenus en pratique obstétricale.

P R E M I È R E P A R T I E

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE
DU CIBA 31.458-Ba

Cette étude sera divisée en deux grands chapitres :

- Le premier aura trait à l'étude toxicologique du CIBA 31.458-Ba ;
- Le second, à l'étude pharmacologique.

Chapitre I

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

Les essais toxicologiques ont été effectués lors d'administration orale et parentérale. Les essais de toxicité aiguë et subaiguë ont porté sur le rat et la souris; ceux de toxicité chronique, uniquement sur le rat.

A- Toxicité aiguë - Dose létale 50.

Des doses très importantes ont été administrées dès les premiers essais, en raison de la faible toxicité bien connue des stéroïdes.

a)- Par voie orale, chez le rat, des doses de 25 à 50 mg/kg ne sont pas toxiques. Aucun animal n'est mort. Chez la souris, des doses de 40 à 50 mg/kg sont également atoxiques.

Par voie orale, il a donc été impossible de déterminer la dose létale 50 chez le rat et la souris.

b)- Par voie intraveineuse :

Des doses de 5 mg/kg déterminent des troubles d'hyperexcitabilité musculaire.

Des doses de 25 mg/kg provoquent, chez le rat, une mortalité de 50 à 60 %. (Il est à remarquer que la progestérone, à des doses de 50 mg/kg, détermine également une mortalité de 50 à 60 %).

B- Toxicité subaiguë.

Le CIBA 31.458-Ba a été administré par voie orale et par voie sous-cutanée pendant 5 jours consé-

cutifs, en prolongeant l'observation pendant les 8 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

a)- Voie orale : Des doses de 30 à 50 mg/kg chez le rat et la souris sont bien supportées et ne déterminent aucune mortalité.

b)- Voie sous-cutanée : Des doses de 50 et 100 mg/kg chez le rat et la souris sont atoxiques. Ces doses sont environ 800 fois supérieures à celles préconisées en clinique humaine.

C - Toxicité chronique.

Les essais de toxicité chronique ont été effectués pendant 3 mois, sur 30 rats traités à raison de 8 mg/kg par jour de CIBA 31.458-Ba, incorporés à la nourriture. Ces animaux ont été comparés à 15 rats témoins.

La tolérance a été appréciée par des pesées hebdomadaires, par l'examen du comportement général et l'état du pelage. La moitié des animaux ont été sacrifiés 24 heures après l'arrêt du traitement ; l'autre, 15 jours plus tard. Les glandes endocrines et les organes suivants : poumon, estomac, intestin, foie et reins, ont fait l'objet d'un examen microscopique.

Résultats : Le traitement a été parfaitement supporté. La croissance est restée sensiblement identique à celle des témoins ; le comportement général, l'activité spontanée et l'aspect du pelage ont été normaux à tous points de vue.

L'examen microscopique des viscères ne révèle aucune modification morphologique. En particulier, le poids moyen de l'hypophyse et des surrénales est analogue pour les deux groupes d'animaux traités et témoins. On peut donc conclure à l'absence d'action corticotrope directe ou indirecte.

L'étude histologique du poumon, du tube digestif, du foie et du rein montre que l'administration prolongée du CIBA 31.458-Ba, à des doses

représentant 20 fois celles préconisées en clinique humaine, ne détermine chez le rat aucune lésion décelable.

D - En conclusion :

Le CIBA 31.458-Ba s'avère pratiquement atoxique chez l'animal d'expérience. Ce stéroïde est bien toléré tant par voie parentérale que par voie buccale, même lorsqu'il est administré à des doses 20 à 25 fois supérieures à celles préconisées chez l'homme.

Chapitre II

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'étude pharmacologique a visé un double but :

- a/- Démonstration des propriétés progestatives ;
- b/- Mise en évidence d'effets androgènes ou oestrogènes éventuels, parfois notés lors de l'utilisation de certains stéroïdes de synthèse.

A- Démonstration des propriétés progestatives.

On considère habituellement qu'une substance peut être qualifiée de progestative, lorsqu'elle possède deux propriétés fondamentales :

- la production sous son influence de la "dentelle" utérine, ou réaction endométriale de BOUIN et ANCEL ;
- le maintien de la gestation de la rate ovariectomisée, ou effet "gestagène" proprement dit.

L'étude pharmacologique du CIBA 31.458-Ba a été effectuée en particulier dans cette double perspective.

1°- Action du CIBA 31.458-Ba sur la muqueuse utérine chez la lapine adulte castrée, dont la sensibilité réactionnelle de l'utérus est rétablie par de faibles doses d'oestrogènes.

Le CIBA 31.458-Ba provoque une transformation complète de la muqueuse utérine, lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée à la dose quotidienne de 0,01 mg/kg pendant 5 jours ou lorsqu'il est donné par voie orale à la dose de 0,07 mg/kg par jour pendant 5

jours ; l'endomètre acquiert alors un aspect "sécrétoire" qui le rend apte à la nidation.

Une étude comparative montre que :

a/- par voie parentérale, le CIBA 31.458-Ba est :

- . environ 4 fois plus actif que la progestérone,
- . 12 à 30 fois plus actif que l'éthistérone,
- . et 30 fois plus actif que l'allyl-estrénol,
- . à peu près aussi actif que la norethistérone,
- . légèrement plus actif que la déhydro-6-rétro-progestérone,
- . un peu moins actif que la médroxy-progestérone.

b/- par voie buccale, le CIBA 31.458-Ba conserve son activité, contrairement à la progestérone. Il est, par cette voie :

- . 12 à 16 fois plus actif que l'éthistérone,
- . environ 3 fois plus actif que la norethistérone,
- . au moins 4 fois plus actif que la déhydro-6-rétroprogestérone,
- . à peu près aussi actif que l'allyl-esténol.

2°- Influence sur le maintien de la gestation.

Les expériences portent sur des rates gravides castrées au 8^{me} jour de la gestation. Le CIBA 31.458-Ba est donné 24 heures avant la castration. Le traitement est poursuivi pendant les 13 jours suivants. Les animaux sont sacrifiés au 20^{me} jour de la gestation; après dissection de l'utérus, le nombre des foetus et leur état de développement servent de critère pour l'appréciation du pouvoir gestagène du produit. Les expériences montrent que le CIBA 31.458-Ba peut être considéré comme un gestagène vrai ; en effet, il permet, chez la rate gestante castrée, l'évolution de la gestation avec un nombre normal de foetus bien développés.

Par voie parentérale, le CIBA 31.458-Ba est :

- environ 2 fois plus actif que la progestérone qui, à la même dose, ne permet le complet développement des foetus que chez une partie des animaux ;
- à peu près aussi actif que l'allyl-estrénol ;
- mais environ 2 fois moins actif que la déhydro-6-rétro-progestérone et la médroxyprogestérone ;
- enfin à la même dose, avec la noréthistérone, les foetus de toutes les rates restent incomplètement développés.

Par voie buccale, le CIBA 31.458-Ba, administré à raison de 50 mg par jour, a un effet moyen, comparable à celui de l'allyl-esténol, supérieur à celui de la déhydro-6-rétroprogestérone. Il est à noter qu'à cette dose, l'éthistérone et la noréthistérone sont absolument inactives.

B- Mise en évidence d'effets secondaires.

1°- Action sur les glandes endocrines.

a- Hypophyse : Pour apprécier l'effet central d'un stéroïde et en particulier l'action antigonadotrope, on recourt généralement au test de l'ovulation de la rate et à des expériences de parabiose.

Le CIBA 31.458-Ba n'inhibe le déclenchement de l'ovulation spontanée chez la rate que si la dose s'élève à environ 30 mg/kg par jour par voie orale. Il apparaît ainsi :

- . 6 fois moins actif que la progestérone,
- . 3 fois moins actif que l'allyl-estrénol,
- . un peu plus actif que l'éthistérone.

Quant à l'inhibition de la sécrétion de gonadotrophine, estimée d'après le poids des ovaires de rates en parabiose, le CIBA 31.458-Ba est complètement inactif à la dose d'environ 100 mg/kg par jour par voie sous-cutanée, alors qu'à la même posologie la progestérone, l'éthistérone, l'allyl-estrénol et la noréthistérone inhibent nettement l'hypertrophie ova-

rienne de la femelle en parabiose.

En conclusion : Le CIBA 31.458-Ba a donc une très faible action antigonadotrope.

b- Cortico-surrénale : Le CIBA 31.458-Ba n'a aucune action sur la morphologie de la glande et n'a aucun retentissement sur l'activité fonctionnelle de la cortico-surrénale du rat et du lapin.

2°- Recherche d'une action oestrogénique.

Cette recherche a été négative, malgré la sensibilité du critère employé : l'utérus de la rate impubère castrée. En effet, par voie sous-cutanée, il agit :

- 2 à 3 fois moins que la progestérone,
- 8 fois moins que l'acétate de 19 nor-progestérone,
- et 6 à 10 fois moins que l'allyl-estrénol,
- 2 fois moins que l'acétate de chlormadinone.

Par voie buccale, il est pratiquement dépourvu d'effet oestrogénique.

Le CIBA 31.458-Ba n'a donc pas d'effet sur le poids de l'utérus de la rate, ou tout au plus des effets insignifiants.

Le CIBA 31.458-Ba possède, au contraire, une action anti-oestrogénique : à faible dose (5 mg par jour par voie buccale), il diminue la filance et fait disparaître la cristallisation de la plaie cervicale.

Cet effet anti-oestrogénique est comparable à celui de la chlormadinone, mais l'intervalle entre la dose anti-ovulatoire et la dose ayant des effets périphériques est sensible et plus grand que pour la chlormadinone.

Dans le groupe des gestagènes actifs per os, il occupe, par conséquent, une position particulière : son effet est le plus proche de celui de l'hormone naturelle du corps jaune.

3° - Recherche de propriétés androgènes.

Cette recherche a fait l'objet d'essais multiples sur des tests variés, en raison de la différence des réponses fournies par les organes-cibles à un même produit.

a/- Chez le rat adulte castré, le CIBA 31.458-Ba est complètement inactif sur les organes sexuels, comme le montre l'absence de modification des vésicules séminales et du lobe ventral de la prostate, même à des doses journalières très élevées (100 mg/kg) par voie sous-cutanée. Le 31.458-Ba a donc un effet androgène beaucoup moins intense que celui de la progestérone elle-même et surtout que celui des autres gestagènes de synthèse.

b/- Chez la rate gravide, a été étudiée l'influence du 31.458-Ba sur la gestation et le développement foetal :

- La gestation a toujours évolué normalement, sans diminution de la fertilité ;

- Aucun foetus n'a présenté de malformation apparente. En particulier, aucun exemple de masculinisation d'un foetus génétiquement femelle n'a été retrouvé.

- La distance ano-génitale reste inchangée après administration du 31.458-Ba, alors qu'elle augmente sous méthyltestostérone.

- L'étude histologique par coupes sériées de l'extrémité caudale des foetus femelles ne révèle ni atrésie vaginale, ni fistule uréthro-vaginale, ni hypertrophie du clitoris, tous signes de masculinisation du tractus génital externe.

La confrontation des résultats obtenus sur les divers groupes de rates gravides traitées par le 31.458-Ba et la méthyl-testostérone permet donc d'affirmer l'absence d'action androgène pour le foetus de rat de ce nouveau progestatif.

2° - Influence sur le développement gonadique et sexuel des descendants de souris traitées pendant la gestation par le CIBA 31.458-Ba.

L'administration de 31.458-Ba pendant la gestation ne modifie pas le développement des organes génitaux qui restent normaux chez les descendants de femelles traitées, tant en ce qui concerne la régularité du cycle oestral que la fertilité.

L'absence de répercussion nocive s'observe non seulement pour les faibles, mais également pour les fortes doses de 31.458-Ba.

On peut donc conclure que, contrairement à la méthyl-testostérone, le 31.458-Ba n'interfère pas avec le développement et l'activité sexuelle des descendants dont l'appareil génital externe ne présente aucune modification morphologique ni fonctionnelle.

En conclusion, au terme de cette expérimentation chez l'animal, le CIBA 31.458-Ba :

- est actif à la fois par voie buccale et par voie parentérale,
- possède une très faible action anti-gonadotrope,
- se comporte comme un anti-oestrogène,
- est sans aucune action virilisante sur la femelle, ni sur le fœtus femelle, ni sur la descendance ultérieure,
- il peut donc être considéré, sur le plan pharmacologique, comme un gestagène vrai.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS CLINIQUES DU CIBA 31.458-Ba EN OBSTÉTRIQUE

Les résultats que nous avons obtenus à l'aide du CIBA 31.458-Ba, en pratique obstétricale, seront analysés en sept chapitres successifs :

- Le premier sera consacré à l'étude du matériel qui a servi de base à ce travail et aux méthodes de surveillance et de traitement.
 - Le deuxième, à l'exposé des 100 observations que nous avons recueillies.
 - Le troisième, à l'action globale du CIBA 31.458-Ba dans les menaces d'avortement et dans les menaces d'accouchement prématuré.
 - Le quatrième, à l'action sur les signes cliniques et biologiques.
 - Le cinquième, à l'action sur le produit de conception.
 - Le sixième, à la tolérance et à la toxicité.
 - Le septième, à l'essai d'interprétation physiopathologique.
-

Chapitre I

MATÉRIEL ET MÉTHODE

A - MATÉRIEL

Le composé a été prescrit à 100 malades présentant des signes cliniques ou biologiques de menace d'interruption de la grossesse :

- soit précoce : menaces d'avortement, 46 cas,
- soit plus tardif : menace d'accouchement prématuré, 54 cas.

Aucune des femmes traitées n'était porteuse de malformation de l'appareil génital. Ces malades ont été suivies tant à la Consultation prénatale de l'Hôpital Bretonneau qu'en clientèle privée.

Parmi ces 100 observations, il existe :

- 11 cas d'avortements habituels antérieurs,
- 10 cas d'accouchements prématurés antérieurs.

B - MÉTHODE

Chez chaque patiente, nous nous sommes efforcée de suivre l'évolution de la grossesse par des examens cliniques et biologiques répétés.

Le produit, administré per os, a été prescrit (TABLEAU I) :

- dans 28 cas, au cours du premier trimestre de la grossesse ;

- dans 39 cas, au cours du deuxième trimestre de la grossesse ;
- dans 33 cas, au cours du troisième trimestre de la grossesse.

La durée du traitement a varié entre les limites extrêmes de 2 et de 28 semaines, mais le plus souvent le CIBA 31.458-Ba a été prescrit pendant 3 et 4 semaines.

Nous avons utilisé des posologies variées, allant de 10 à 60 mg et même 80 mg par jour. La dose la plus couramment employée a été celle de 40 mg par jour (soit 2 comprimés à 20 mg), prescrite dans 75 % des cas et à partir du 2^{me} et du 3^{me} tiers de la grossesse dans 80 % des cas.

TABLEAU I

Début du traitement au Ciba 31.458-Ba

Mois	1	2	3	4	5	6	7	8
Nombre de cas	13	12	3	8	16	15	32	1
Total	100 cas							

Chapitre II

OBSERVATIONS

LES MENACES D'AVORTEMENT : 46 CAS.

A)- SANS DOSAGES HORMONAUX : 2 cas.

OBSERVATION N° 1

Mme LA..., 24 ans, primigeste.

A 5 mois 1/4, col utérin très court. Traitement : Progestérone-retard 250 mg et sédatifs. Après 15 jours de traitement, le col reste toujours court. La Progestérone-retard est remplacée par le CIBA 31.458-Ba à 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois. A 7 mois, le col est court. On poursuit le même traitement pendant un mois. A 8 mois, le col reste très court et de plus est perméable à un doigt.

Accouchement naturel à 8 mois 1/4 d'une fille normale pesant 2.750 g.

Délivrance naturelle complète pesant 520 g.

Conclusion : échec.

OBSERVATION N° 2

Mme BUC..., 29 ans, 6ème geste.

Antécédents : 3 ANT d'enfants pesant 3.160, 3.550 et 3.260 g. Un avortement spontané de 2 mois 1/2 et un avortement provoqué.

A 1 mois $\frac{1}{2}$, hospitalisation pour menace d'avortement : métrorragies peu abondantes, mais persistant depuis deux semaines. A l'examen, le col est sain, long et fermé. Le développement utérin est satisfaisant.

Traitement : Ciba 31.458-5a à 20 mg : 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Arrêt des métrorragies et évolution clinique normale de la grossesse jusqu'au terme.

Accouchement naturel à terme : fille normale pesant 3.700 g.

Délivrance naturelle complète pesant 570 g.

B)- AVEC DOSAGES HORMONAUX NORMAUX : 6 cas.

OBSERVATION N° 3

Mme GA..., 28 ans, 3ème geste.

A 5 mois, algies pelviennes, quelques contractions utérines irrégulières. Dosages hormonaux normaux. Col très court.

Traitement : Progestérone-retard, sédatifs et repos absolu.

A 6 mois, contractions utérines en salves. Hypotrophie foetale. Col largement ouvert.

Traitement : Ciba 31.458-Ba à 20 mg : 2 comprimés par jour pendant un mois.

A 7 mois, amélioration clinique sous progestatifs : les contractions utérines apparaissent en fin de journée seulement. Développement utérin satisfaisant. Col fermé. Présentation mobile n'appuyant pas sur le col. Même traitement pendant un mois.

A 8 mois, col déhiscent.

Même traitement jusqu'au voisinage du terme.

Accouchement naturel à terme : fille normale, 2.300 g.

Délivrance naturelle complète pesant 490 g.

OBSERVATION N° 4

Mme TH..., 38 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement à 7 mois $\frac{1}{2}$ d'une fille pesant 2.450 g.

A 3 mois, métrorragies peu abondantes pendant quelques jours, se répétant à plusieurs reprises. Examen clinique normal. Dosages hormonaux normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour, pendant 15 jours.

Arrêt des métrorragies.

A 5 mois, hospitalisation pour métrorragies de sang rouge, abondantes.

Traitement : hémostatiques et antispasmodiques.

Accouchement naturel à 6 mois $\frac{1}{4}$: fille normale, 2.730 g. Placenta praevia latéral : 640 g. Hémorragie, transfusion.

OBSERVATION N° 5

Mme GI..., 38 ans, 4ème geste.

Antécédents : 2 accouchements naturels à terme, 1 avortement spontané à 3 mois et demi.

A 3 mois : dosages hormonaux systématiques (15 semaines) : normaux. Cliniquement, grossesse normale.

Traitement : en raison des antécédents, traitement systématique : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 1 comprimé par jour, pendant 3 semaines.

A 3 mois $\frac{1}{2}$: col utérin court. Développement utérin satisfaisant. Dosages à 18 semaines : élimination du prégnandiол supérieure à la normale ; folliculine normale.

Prégnandiол 35,6 mg/24 h.

Folliculine 3.940 µg/24 h.

Dosages hormonaux à 22, 26, 30 et 34 semaines : normaux.

Evolution clinique normale de la grossesse.

Accouchement naturel à 8 mois 1/4 : fille normale, 2.990 g. Délivrance naturelle complète 580 g.

OBSERVATION N° 6

Mme Fr..., 19 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 AN à 8 mois : fille, 2.500 g.

A 4 mois, hospitalisation pour menace d'avortement : métrorragies, perte du liquide amniotique ?

A l'examen : pertes rosées, développement utérin satisfaisant, col long et fermé. Dosages hormonaux à 19 semaines : normaux.

Prégnandiol 20 mg/24 h.

Folliculine 6000 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Arrêt des métrorragies.

Evolution normale jusqu'à 8 mois 1/3.

Accouchement naturel à 8 mois 1/3 : garçon normal de 3.020 g. Délivrance naturelle complète pesant 420 g.

OBSERVATION N° 7

Mme BE..., 7ème geste.

Antécédents : En 1954, 1 accouchement T, forceps : fille de 3.650 g ; entre 1956 et 1964 : 5 avortements spontanés à 6, 3, 5, 5, 5 mois (béance isthmique).

A 13 semaines, dosages hormonaux systématiques normaux, sauf hyperandrogénie (17 CS : 16 mg/24 h.). A l'examen : vaste ectopie du col, infectée, contre-indiquant le cerclage dans l'immédiat.

En raison des antécédents : traitement systématique : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant trois semaines. Traitement local du col.

A 17 semaines, dosages normaux. Légère hyperandrogénie (17 CS : 14,5 mg/24 h.). Pas de traitement.

A 3 mois 1/4, cerclage du col sous Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 4 mois, dosages normaux (17 CS : 9,5 mg/24 h.)
Même traitement pendant 1 mois.

A 6 mois, col utérin parfait.
Même traitement pendant 1 mois.

Arrêt du traitement à 7 mois.

A 8 mois 2/3, contractions utérines toutes les 30 minutes. Col mince perméable à 1 doigt. Décerclage.

Accouchement naturel à 8 mois 5/6 (5 jours après l'ablation du fil de cerclage). Fille normale 3.600 g. Délivrance naturelle complète pesant 540 g.

OBSERVATION N° 8

Mme BF..., 31 ans, 2ème geste. Stérilité primaire traitée, puis 1 accouchement naturel à terme : fille de 3.380 g.

A 4 mois 1/2, menace d'avortement. Contractions utérines fréquentes et intenses. Pas de métrorragies. Col très court et perméable. Les dosages hormonaux à 8 et 19 semaines sont normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 5 mois 1/2, les contractions ont cessé, mais le col reste perméable sur toute sa longueur.

Cerclage et Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois 1/2, col très court.
Même traitement pendant 1 mois.

A 7 mois 1/2, réapparition des contractions utérines, col très court et présentation céphalique très basse.

Même traitement pendant 1 mois.

A 8 mois 1/2, décérclage ; accouchement naturel, fille normale de 3.380 g. Délivrance naturelle complète pesant 520 g.

C)- AVEC DOSAGES HORMONAUX ANORMAUX.

I)- Insuffisance oestrogénique isolée : 3 cas.

OBSERVATION N° 9

Mme CA..., 31 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement à terme forceps, fille de 3.500 g.

A 4 mois $\frac{1}{2}$: contractions utérines. Col long et fermé.

Dosages hormonaux à 19 semaines : insuffisance oestrogénique du 1er degré ; prégnañdiol normal.

Prégnañdiol ... 17,85 mg/24 h.

Folliculine ... 2.140 µg/24 h.

17 CS 8 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Dosages à 26 semaines normalisés :

Prégnañdiol ... 35 mg/24 h.

Folliculine ... 5.462 µg/24 h.

17 CS 5,22 mg/24 h.

Pas de traitement.

A 6 mois $\frac{1}{2}$: contractions utérines. Col très court. Présentation céphalique très basse.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, amélioration clinique ; il persiste quelques contractions utérines vespérales. Col fermé encore un peu court. Présentation céphalique haute et mobile. Développement utérin normal.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour jusqu'au voisinage du terme.

Accouchement naturel à 8 mois : Garçon normal de 2.700 g. Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 10

Mme TUT..., 28 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané à 3 mois.

A 9 semaines, dosages systématiques : insuffisance oestrogénique du 1er degré. Prégnandiol normal.

Prégnandiol 9,35 mg/24 h.

Folliculine 170 µg/24 h.

17 CS 6,16 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 12 semaines, dosages normaux (Prégnandiol supérieur à la moyenne) :

Prégnandiol 24 mg/24 h.

Folliculine 912 µg/24 h.

Malgré l'amélioration des dosages, on poursuit le même traitement pendant 1 mois.

A 16 semaines, les dosages montrent une baisse du taux de prégnandiol par rapport aux dosages précédents, mais restant normal pour l'âge de la grossesse. Elimination oestrogénique normale.

Prégnandiol 18 mg/24 h.

Folliculine 3.200 µg/24 h.

Interruption du traitement.

A 5 mois, menace d'avortement : contractions utérines, hypotrophie foetale, col très court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois, examen identique.

Même traitement pendant 1 mois.

A 7 mois, hypotrophie foetale (H.U. : 24), col très court, présentation céphalique très basse.

Dosages à 31 semaines normaux :

Prégnandiol 52 mg/24 h.

Folliculine 12.850 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

Accouchement naturel à terme : garçon normal de 3.500 g. Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 11

Mme VE..., 24 ans, primigeste.

Antécédents : stérilité primaire. En mars 1963, résection cunéiforme de l'ovaire droit pour ovarite scléro-kystique.

A 11 semaines, dosages systématiques : insuffisance folliculinique.

Prégnandiol	17 mg/24 h.
Folliculine	260 µg/24 h.
17 CS	14 mg/24 h.

Cliniquement, grossesse normale.

Pas de traitement.

A 4 mois $\frac{1}{2}$, utérus peu développé pour l'âge de la grossesse.

Dosage à 20 semaines : Prégnandiol normal, Folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol	20 mg/24 h.
Folliculine	2.600 µg/24 h.
17 CS	11 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 5 mois $\frac{2}{3}$, l'utérus reste peu développé pour l'âge de la grossesse.

Dosages à 26 semaines : Prégnandiol à la limite inférieure de la normale ; insuffisance folliculinique ; taux élevé des 17 CS.

Prégnandiol	20 mg/24 h.
Folliculine	5.000 µg/24 h.
17 CS	17,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Après trois semaines de traitement, les dosages montrent un taux de Prégnandiol normal et de Folliculine à la limite inférieure de la normale ; 17 CS élevés :

Prégnandiol	27 mg/24 h.
Folliculine	5.000 µg/24 h.
17 CS	18 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 32 semaines, dosages : Prénandiol normal, Folliculine à la limite inférieure de la normale, 17 CS normaux.

Prénandiol 26 mg/24 h.

Folliculine 6.545 µg/24 h.

17 CS 12 mg/24 h.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.830 g.- Délivrance naturelle complète pesant 620 g.

II)- Insuffisance lutéale isolée : 14 cas.

OBSERVATION N° 12

Mme BA..., 28 ans, primigeste.

Antécédents : Suivie pour stérilité primaire après ovariectomie droite pour kyste de l'ovaire.

A 12 semaines, grossesse évoluant normalement, mais les dosages systématiques montrent une insuffisance modérée de l'élimination du prénandiol, normale de la folliculine et des 17 CS :

Prénandiol 7 mg/24 h.

Folliculine 410 µg/24 h.

17 CS 10 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 16 semaines, grossesse normale ; dosages hormonaux normalisés :

Prénandiol 14,2 mg/24 h.

Folliculine 3.280 µg/24 h.

17 CS 9,5 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 19 semaines, dosages hormonaux normaux :

Prénandiol 27,2 mg/24 h.

Folliculine 7.100 µg/24 h.

Grossesse évoluant normalement jusqu'au terme.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.570 g.- Délivrance naturelle complète pesant 490 g.

OBSERVATION N° 13

Mme LA..., 28 ans, 3ème geste.

Antécédents : 2 avortements spontanés.

A 2 mois $\frac{1}{2}$, cliniquement grossesse évoluant normalement, mais les dosages systématiques à 12 semaines montrent une élimination très insuffisante du prégnandiol, normale de la folliculine.

Prégnandiol 4,5 mg/24 h.

Folliculine 300 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 10 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 3 mois $\frac{1}{4}$, grossesse cliniquement normale. Dosages normalisés, avec élimination de la folliculine un peu supérieure à la normale.

Prégnandiol 11 mg/24 h.

Folliculine 2.235 µg/24 h.

Arrêt du traitement.

Grossesse évoluant normalement jusqu'à 8 mois $\frac{1}{4}$.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{1}{4}$: Garçon normal de 3.190 g.- Délivrance naturelle complète pesant 580 g.

OBSERVATION N° 14

Mme BEN..., 24 ans, primigeste.

A 5 mois, col très court.

Dosage à 22 semaines : insuffisance lutéale du 1er degré, folliculine normale.

Traitement : Progestérone-retard : 250 mg, 1 I. M. tous les 5 jours.

A 6 mois, amélioration clinique, col moins court.

Dosage à 26 semaines : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, folliculine normale.

Prégnandiol 19,6 mg/24 h.

Folliculine 7.620 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg ; 2 compri-

més par jour pendant 1 mois.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, hypotrophie foetale (HU : 25)

Dosages normaux : Prégnandirol ... 58 mg/24 h.

Folliculine ... 14.800 µg/24h.

Même traitement pendant trois semaines.

A 8 mois $\frac{1}{2}$, développement utérin satisfaisant,
col court.

Pas de traitement.

Accouchement naturel à terme : Fille normale
pesant 3.200 g. - Délivrance naturelle complète pe-
sant 530 g.

OBSERVATION N° 15

Mme CHE..., 21 ans, 3ème geste.

Antécédents : 1 accouchement prématuré à 7 mois
et 1 accouchement à 8 mois après cerclage au cours de
la grossesse.

A 5 mois, col perméable.

Dosages systématiques : prégnandirol à la limi-
te inférieure de la normale.

Prégnandirol 19,4 mg/24 h.

Folliculine 4.480 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 compri-
més par jour pendant 3 semaines, puis 3 comprimés par
jour pendant 3 semaines.

A 6 mois, cerclage.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{2}{3}$: fille nor-
male pesant 2.660 g.- Délivrance naturelle complète
pesant 500 g.

OBSERVATION N° 16

Mme GA..., 3ème geste.

Antécédents : 1 avortement provoqué à 3 mois
et 1 avortement spontané à 3 mois.

A 8 semaines, dosages systématiques : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, folliculine et 17 CS normaux :

Prégnandiol 6 mg/24 h.
Folliculine 170 µg/24 h.
17 CS 6 mg/24 h.

Traitement : Progestérone-retard 125, Ethinyl-oestradiol 10 γ.

A 12 semaines, dosages : prégnandiol à la limite inférieure de la normale et insuffisance du 1er degré de l'élimination de la folliculine.

Traitement : H.O.P. 175, Ethinyl-oestradiol 80 γ .

A 15 semaines, dosages : insuffisance importante de l'élimination du prégnandiol :

Prégnandiol 7 mg/24 h.
Folliculine 1.025 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 18 semaines, normalisation des dosages :

Prégnandiol 21 mg/24 h.
Folliculine 4.900 µg/24 h.

Evolution normale de la grossesse.

Accouchement naturel à 8 mois 2/3 : Garçon normal de 2.830 g.- Délivrance naturelle complète pesant 600 g.

OBSERVATION N° 17

Mme MI..., primigeste.

A 4 mois, contractions utérines, perçues pendant l'examen ; col très court ; développement utérin satisfaisant.

Traitement : repos et antispasmodiques.

A 4 mois 1/2, contractions utérines persistantes, col très court.

Dosages à 19 semaines : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, folliculine et 17 CS

normaux.

Prégnandiol 12,1 mg/24 h.
Folliculine 5.415 µg/24 h.
17 CS 9 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Après 3 semaines de traitement, disparition des contractions, mais le col reste court.

Dosages à 22 semaines : normaux.

Prégnandiol 32,5 mg/24 h.
Folliculine 9.945 µg/24 h.
17 CS 9 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg ; 1 comprimé par jour jusqu'au voisinage du terme.

A 8 mois 3/4, arrêt de tout traitement.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.200 g.- Délivrance naturelle complète pesant 610 g.

OBSERVATION N° 18

Mme DI..., 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme : Fille de 2.900 g.

A 2 mois 2/3, métrorragies de sang rouge, douleurs hypogastriques. A l'examen : abdomen souple, utérus normalement développé, col long et fermé ; le doigtier est souillé de sang.

Dosages à 13 semaines : insuffisance du 1er degré de l'élimination du prégnandiol, folliculine normale, 17 CS un peu élevés.

Prégnandiol 5,5 mg/24 h.
Folliculine 650 µg/24 h.
17 CS 13 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 3 mois 1/2, les métrorragies ont cessé. Pas de contractions utérines. Examen clinique normal.

Les dosages hormonaux à 15 semaines sont normaux :

Prégnandiol	23,5 mg/24 h.
Folliculine	2.045 µg/24 h.
17 CS	12 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-8a : 10 mg ; 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, grossesse normale. Le col est un peu court, mais fermé.

Dosages hormonaux à 25 semaines : normaux.

Prégnandiol	48,6 mg/24 h.
Folliculine	9.865 µg/24 h.
17 CS	10 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 6 mois $\frac{3}{4}$, contractions utérines. A l'examen, contractions constatées, col court, présentation plongeante.

Dosages à 30 semaines : normaux.

Prégnandiol	66,6 mg/24 h.
Folliculine	13.700 µg/24 h.
17 CS	10,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-8a : 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, même examen clinique.

Même traitement pendant 15 jours.

A 8 mois, les contractions utérines persistent, le col est court et fermé.

Même traitement pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.530 g.- Délivrance naturelle complète pesant 630 g.

OBSERVATION N° 19

Mme MEZ..., 35 ans, primigeste. Traitée pour stérilité primaire.

A 6 semaines, dosages hormonaux systématiques : élimination normale de la folliculine et des 17 CS ; insuffisance lutéale du 1er degré.

Prégnandiol 5 mg/24 h.

Folliculine 180 µg/24 h.

17 CS 10 mg/24 h.

Prolans compris entre 2.000 et 10.000 U.R.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 11 semaines, dosages hormonaux normaux :

Prégnandiol 11,5 mg/24 h.

Folliculine 340 µg/24 h.

17 CS 10 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

Evolution de la grossesse.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.400 g.- Délivrance naturelle complète pesant 530 g.

OBSERVATION N° 20

Mme PA..., 27 ans, primigeste.

A 5 mois 1/4, menace clinique d'interruption de la grossesse : col très court, presque effacé.

Dosages hormonaux à 25 semaines : insuffisance lutéale importante, folliculine normale.

Prégnandiol 17,7 mg/24 h.

Folliculine 5.135 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 6 mois 1/4, col court mais bien fermé. De nouveaux dosages demandés ne sont pas faits.

Même traitement pendant six semaines.

Arrêt du traitement à 7 mois 3/4.

A 8 mois 1/4, col bien fermé.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 2.900 g.- Délivrance naturelle complète pesant 620 g.

OBSERVATION N° 21

Mme RO..., 32 ans, 3ème geste.

Antécédents : Néphrite chronique. 1 césarienne à 8 mois $1/4$ pour glomérulo-néphrite, et 1 avortement spontané à 2 mois $\frac{1}{2}$, curetage. Fille pesant 2.100 g.

Bilan rénal : U.I.V. : normale : biopsie rénale non interprétable.

A 5 semaines, dosages systématiques : élimination normale de la folliculine et à la limite inférieure de la normale du prégnandiol. Hyperandrogénie.

Prégnandiol 7 mg/24 h.

Folliculine 160 μ g/24 h.

17 CS 20 mg/24 h.

Traitement : Cortancyl, 5 mg : 1 comprimé par jour pendant 1 mois ; Ciba 31.458-Ba : 10 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 2 mois, menace d'avortement : métrorragies abondantes de sang rouge, col un peu court, pas de contractions utérines.

Dosages hormonaux à 10 semaines : élimination normale de la folliculine et à la limite inférieure de la normale du prégnandiol ; 17 CS normaux.

Traitement : Progestérone-retard 250 + Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 2 mois $\frac{1}{2}$, examen de la fonction rénale :

H.L.M. : 2.240 L/m

188.680 H/m

Van Slyke : épuration moyenne : 65 %.

Culot urinaire : quelques leucocytes, quelques hématies, pas de cylindres, pas de germes.

Dosages à 12 semaines : insuffisance importante de l'élimination du prégnandiol ; folliculine et 17 CS normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 3 mois $1/3$, col un peu court. Pas de contractions, pas de métrorragies.

Albuminurie : 0,25 g/l.

Culot urinaire : nombreuses hématies, quelques cylindres hématiques.

Dosages à 15 semaines : Prégnandiol à la limite inférieure de la normale, folliculine et 17 CS normaux. Même traitement pendant 1 mois.

A 4 mois 1/3, cliniquement grossesse normale.

Dosages hormonaux à 19 semaines normaux :

Prégnandiol 13,5 mg/24 h.
Folliculine 6.425 µg/24 h.
17 CS 9 mg/24 h.

Culot urinaire : hématies et cylindres granuleux.

H.L.M. : 43.000 H/m et 150 L/m.

Arrêt du traitement progestatif.

A 5 mois 2/3, grossesse cliniquement normale.

Dosages hormonaux à 25 semaines : normaux.

Prégnandiol 24 mg/24 h.
Folliculine 12.425 µg.24 h.
17 CS 13,5 mg/24 h.

Grossesse suivie régulièrement sur le plan rénal, à 5 mois, 6 mois, 7 mois et 8 mois :

Albuminurie : entre 0,50 et 2 g/l.

Culot urinaire : hématies et cylindres granuleux.

H.L.M. très augmentés.

T.A. : élévation de 13,5/9 à 15,5/9,5 en 1 mois. Prise de poids de 2 kg en 1 mois, puis de 1,5 kg en 15 jours.

Césarienne itérative à 8 mois 1/3 : extraction d'un garçon vivant pesant 2.890 g.-- Délivrance immédiate pesant 580 g.

OBSERVATION N° 22

Mme GUI..., 22 ans, primigeste. Traitée antérieurement par le Ciba 31.458-8a pour aménorrhée.

A 2 mois, dosages hormonaux systématiques à 9 semaines : élimination normale de la folliculine ; insuffisance progestative importante.

Prégnandiol 5,7 mg/24 h.
Folliculine 326 µg/24 h.

Cliniquement, grossesse normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 3 mois, dosages à 15 semaines : normaux :

Prégnandiol 12,6 mg/24 h.

Folliculine 1.500 µg/24 h.

Petites métrorragies depuis une semaine.

Même traitement pendant 1 mois.

A 4 mois, dosages à 18 semaines : Prégnandiol normal, folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol 17,4 mg/24 h.

Folliculine 1.500 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois, dosages hormonaux normaux à 26 semaines :

Prégnandiol 57 mg/24 h.

(supérieur à la normale)

Folliculine 15.200 µg/24 h.

Cliniquement, grossesse normale.

Arrêt du traitement.

A 7 mois, dosages de contrôle à 32 semaines :

normaux. Prégnandiol 60 mg/24 h.

Folliculine 15.800 µg/24 h.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.250 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 23

Mme LA..., 27 ans, 4ème geste.

Antécédents : 1 avortement provoqué, 1 accouchement prématuré à 7 mois d'un garçon mort-né, macéré ; 1 avortement spontané à 4 mois.

Bilan : Bilan urinaire : normal.

Hyperglycémie provoquée : normale.

Bilan thyroïdien normal, mais tétanie latente.

Sérologie négative.

Recherche de listériose, toxoplasmose : négative, mais agglutination : Rickettsia Mooseri : positive à 1/160. Traitement : Terramycine.

A 1 mois $\frac{1}{2}$, petites métrorragies. Examen clinique normal.

Dosages hormonaux à 8 semaines : prégnandiол normal, insuffisance folliculinique du 1er degré.

Prégnandiол 11,5 mg/24 h.

Folliculine 105 μ g/24 h.

17 CS 7,4 mg/24 h.

Prolans positifs à 10.000 U.R., négatifs à 20.000 U.R.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 15 jours.

A 2 mois $\frac{3}{4}$, évolution clinique normale de la grossesse, mais, par prudence, on poursuit le traitement à raison de 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 4 mois $\frac{1}{2}$, dosages hormonaux à 21 semaines : insuffisance lutéale sévère, folliculine normale.

Prégnandiол 8,2 mg/24 h.

Folliculine 5.800 μ g/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg ; 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, grossesse normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois $\frac{1}{4}$, dosages hormonaux à 28 semaines normaux :

Prégnandiол 45 mg/24 h.

Folliculine 10.600 μ g/24 h.

17 CS 6,5 mg/24 h.

Cliniquement, le col est un peu court, fermé.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois $\frac{3}{4}$ et 7 mois $\frac{1}{2}$, col très court.

Dosages à 32 semaines normaux :

Prégnandiол 50 mg/24 h.

Folliculine 22.400 μ g/24 h.

17 CS 6,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour jusqu'au voisinage du terme.

Accouchement naturel à 6 mois $\frac{2}{3}$: Fille normale pesant 3.560 g.- Délivrance naturelle complète pesant 700 g.

OBSERVATION N° 24

Mme LA..., 27 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme.

A 4 mois, grossesse évoluant normalement, mais à l'examen, le col est très court.

Dosages hormonaux à 18 semaines : prégnandioli à la limite inférieure de la normale, folliculine et 17 CS normaux.

Prégnandioli 11 mg/24 h.

Folliculine 3.700 µg/24 h.

17 CS 4,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba : 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 5 mois, col toujours court.

Dosages à 22 semaines : normaux.

Prégnandioli 24 mg/24 h.

Folliculine 6.386 µg/24 h.

Même traitement pendant 1 mois.

A 6 mois, hypotrophie foetale (H.U. : 20).

Col très court. On propose un cerclage du col, après épreuve de repos absolu et traitement antispasmodique + Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour.

Après 8 jours de traitement, amélioration.

On poursuit le même traitement pendant 3 semaines.

A 6 mois 2/3, développement utérin satisfaisant (H.U. : 27). Le col est très court, la présentation très basse.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour jusqu'à 8 mois.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.700 g.- Délivrance naturelle complète pesant 700 g.

OBSERVATION N° 25

Mme DA..., 19 ans, primigeste.

A 4 mois ½, col très court.

Dosages à 21 semaines : insuffisance lutéale du 1er degré ; folliculine et 17 CS normaux.

Prégnandiol 12 mg/24 h.

Folliculine 6.400 µg/24 h.

17 CS 6,4 mg/24 h.

Traitement : Cipa 31.458-Ba, 20 mg ; 2 comprimés par jour pendant 2 mois.

A 6 mois 2/3, développement utérin satisfaisant. Col long et fermé.

Dosages à 29 semaines : normaux.

Prégnandiol 32 mg/24 h.

Folliculine 10.400 µg/24 h.

17 CS 8,5 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 8 mois, grossesse normale.

Accouchement naturel à 8 mois : Fille normale de 2.800 g.- Délivrance naturelle complète.

III)- Insuffisance hormonale globale : 21 cas.

OBSERVATION N° 26

Mme AB..., 26 ans, 7ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme : enfant pesant 1.900 g. - 1 accouchement naturel à terme : enfant pesant 1.600 g. - 1 avortement provoqué - 2 avortements spontanés - 1 grossesse marquée par une insuffisance folliculo-lutéinique et prolactinémie importante et un métabolisme basal à -29 % : traitement classique ; accouchement naturel à terme : garçon pesant 2.700 g.

Dosages hormonaux systématiques à 6 semaines : normaux.

Prégnandiol 15 mg/24 h.

Folliculine 160 µg/24 h.

17 CS 15,5 mg/24 h.

Pas de traitement.

Dosages à 8 semaines : progestérone et folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandioli 8 mg/24 h.
Folliculine 180 µg/24 h.
17 CS 8 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

Dosages à 12 semaines : folliculine normale, prégnandioli un peu faibles.

Prégnandioli 9 mg/24 h.
Folliculine 915 µg/24 h.
17 CS 8,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour + Ethinyl-oestradiol 500 γ, $\frac{1}{2}$ comprimé par jour pendant 1 mois.

Dosages à 16 semaines : prégnandioli et folliculine supérieurs à la normale.

Prégnandioli 40 mg/24 h.
Folliculine 4.460 µg/24 h.
17 CS 11 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, col très court.

Dosages normaux :

Prégnandioli 50 mg/24 h.
Folliculine 7.065 µg/24 h.
17 CS 10,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

Amélioration clinique.

Pas de traitement.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.450 g.- Délivrance naturelle complète pesant 570 g.

OBSERVATION N° 27

Mme LÖ..., 31 ans, 3ème geste.

Antécédents : 2 avortements spontanés.

Dosages hormonaux systématiques à 8 semaines : élimination hormonale au voisinage de la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol 8,9 mg/24 h.
Folliculine 144 µg/24 h.
3X OH 16,22 mg/24 h.

Cliniquement, l'examen est normal.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 5 semaines.

Dosages à 13 semaines : normaux.

Prégnandiol 19,84 mg/24 h.
Folliculine 684 µg/24 h.
3X OH 35,96 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 6 mois 2/3, dosages normaux, mais apparition de contractions utérines. A l'examen, le développement utérin est satisfaisant ; la présentation est très basse, à la vulve.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 7 mois 2/3, pas de contractions utérines. La présentation reste très basse.

Même traitement pendant 1 mois.

Accouchement naturel à terme : Filles normale de 3.420 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 28

Mme DO..., 24 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané. Suivie avant la grossesse pour déficit progestatif.

A 7 semaines, dosages systématiques : insuffisance lutéale sévère et insuffisance oestrogénique importante.

Prégnandiol 4 mg/24 h.
Folliculine 75 µg/24 h.
17 CS 9,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 10 semaines, dosages : élimination du prégnandiol modérément insuffisante ; folliculine et 17-CS normaux.

Prégnandiol 6 mg/24 h.
Folliculine 345 µg/24 h.
17 CS 6 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 14 semaines, Folliculine et 17 CS normaux ; l'élimination du prégnandiol reste insuffisante.

Aucun résultat du Ciba 31.458-Ba qui est remplacé par la Progestérone-retard, 500 mg, 1 injection I.M. par semaine.

A 17 semaines, dosages hormonaux normalisés :

Prégnandiol 18,3 mg/24 h.
Folliculine 2.240 µg/24 h.
17 CS 5,5 mg/24 h.

Traitement : Progestérone-retard.

A 20 semaines, dosages normaux :

Prégnandiol 26,4 mg/24 h.
Folliculine 5.545 µg/24 h.
17 CS 6,5 mg/24 h.

Arrêt de tout traitement.

A 29 semaines, dosages normaux :

Prégnandiol 35 mg/24 h.
Folliculine 13.770 µg/24 h.
17 CS 5,5 mg/24 h.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.030 g.- Délivrance naturelle complète pesant 590 g.

OBSERVATION N° 29

Mme AR..., 32 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement prématuré (terme ?) d'un enfant mort-né malformé (pied bot, népatomégalie) pesant 2.700 g.

Un bilan complet est négatif.

A 9 semaines, dosages hormonaux systématiques : prégnandiol et folliculine normaux, 17 CS un peu élevés :
Prégnandiol 19 mg/24 h.

Folliculine 1.390 µg/24 h.
17 CS 14 mg/24 h.

Pas de traitement.

A 20 semaines, dosages : prégnañdiol et 17 CS normaux ; folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnañdiol 17,5 mg/24 h.
Folliculine 2.000 µg/24 h.
17 CS 6,6 mg/24 h.

Traitement : Etrinyl-œstrogène 560 µg + Progestérone-retard 250 mg.

A 26 semaines, dosages : prégnañdiol à la limite inférieure de la normale et insuffisance œstrogénique importante.

Prégnañdiol 18 mg/24 h.
Folliculine 2.730 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 32 semaines, élimination normale de la folliculine et du prégnañdiol, mais taux très élevé des 17 CS.

Prégnañdiol 40 mg/24 h.
Folliculine 9.800 µg/24 h.
17 CS 25 mg/24 h.

Cliniquement : grossesse de 7 mois $\frac{1}{2}$, col très court, fermé ; présentation céphalique très basse.

Traitement : Malgré l'élévation ^{du taux} des 17 CS, on prescrit : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 15 jours.

Après 15 jours de traitement, le taux des 17 CS reste très élevé ; l'élimination de la folliculine et du prégnañdiol est normale.

Prégnañdiol 40 mg/24 h.
Folliculine 9.860 µg/24 h.
17 CS 25 mg/24 h.

Accouchement naturel à 8 mois : Garçon normal de 3.020 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 30

Mme DEF...

Antécédents : 3 accouchements naturels à terme, 4 avortements spontanés depuis le dernier accouchement.

A 6 semaines, dosages hormonaux systématiques montrant une élimination hormonale subnormale.

Cliniquement, grossesse normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 2 mois.

Evolution clinique et biologique normale.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.750 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 31

Mme KH..., 38 ans, 12ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'un enfant décédé à 1 an (toxicoïse), 1 accouchement naturel à terme d'une fille pesant 3.150 g, 9 avortements spontanés, après la dernière grossesse.

A 2 mois 2/3, hospitalisation pour bilan. Col utérin un peu court.

Dosages hormonaux à 13 semaines : prégnandioli à la limite inférieure de la normale, insuffisance oestrogénique du 1er degré, prolans positifs entre 20.000 et 50.000 U.R.

Prégnandioli 8,5 mg/24 h.

Folliculine 380 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour + Ethinyl-oestradiol 50 µg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 3 mois 3/4, col long fermé.

Dosages à 17 semaines : élimination normale du prégnandioli, faiblement insuffisante de la folliculine et des 17 CS.

Prégnandioli 23,5 mg/24 h.

Folliculine 1.730 µg/24 h.

17 CS 3 mc/24 h.

Prolans positifs à 2.000 U.R.,
négatifs à 10.000 U.R.

Recherche de Rickettsiose : agglutination
Rickettsia Mooseri positive à 1/160.

Traitement : Terramycine,
Ciba 31.458-Ba, 10 mg, 1 comprimé
par jour pendant 3 semaines.

A 4 mois 2/3, col long et fermé.

Agglutination Rickettsia Mooseri + 1/320,
± 1/640.

Dosages à 20 semaines : prégnandiol à la limite
inférieure de la normale, folliculine normale, 17 CS
un peu faible.

Prégnandiol 18,8 mg/24 h.
Folliculine 4.030 µg/24 h.
17 CS 3,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 1 mois.

A 5 mois 2/3 : Depuis les avortements, c'est la
première fois qu'une grossesse atteint ce terme.

Cliniquement, grossesse normale.

Dosages à 25 semaines : prégnandiol normal, fol-
liculine au voisinage de la limite inférieure de la
normale, 17 CS un peu faible.

Prégnandiol 27 mg/24 h.
Folliculine 5.250 µg/24 h.
17 CS 3,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 1 mois.

A 7 mois, évolution clinique normale.

Dosages à 31 semaines : normaux.

Prégnandiol 44 mg/24 h.
Folliculine 13.500 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé
par jour pendant 15 jours.

Arrêt de tout traitement à 7 mois $\frac{1}{2}$.

Dosages à 36 semaines, normaux.

Prégnandiol 65,3 mg/24 h.
Folliculine 26.335 µg/24 h.
17 CS 7,5 mg/24 h.

Accouchement naturel à terme : Fille normale

de 3.530 g.- Délivrance artificielle. Révision
utérine.

OBSERVATION N° 32

Mme CE..., 5ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme,
3 avortements spontanés.

Dosages hormonaux systématiques à 6 semaines :
folliculine à la limite inférieure de la normale ;
prégnandiол, 17 CS et prolans normaux.

Pas de traitement.

Dosages à 8 semaines : insuffisance oestro-
progestative importante.

Prégnandiол 5,5 mg/24 h.

Folliculine 80 µg/24 h.

Traitement : Ethinyl-oestradiol, 500 γ, $\frac{1}{2}$ com-
primé par jour ; oenoprosteryl, 100 , Progestérone-
retard, 250 .

Dosages à 12 semaines : folliculine normale ;
prégnandiол à la limite inférieure de la normale.

Traitement : Progestérone-retard, 250 mg pen-
dant 3 semaines.

Dosages à 15 et à 18 semaines normaux.

Pas de traitement.

Dosages à 22 semaines : Prégnandiол à la limi-
te inférieure de la normale.

Prégnandiол 21 mg/24 h.

Folliculine 4.335 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé
par jour pendant 1 mois.

A 27 semaines, persistance de l'élimination du
prégnandiол à la limite inférieure de la normale et
insuffisance folliculinique du 1er degré.

Prégnandiол 28 mg/24 h.

Folliculine 4.600 µg/24 h.

17 CS 5,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 compri-
més par jour + Ethinyl-oestradiol, 500 γ, 1 comprimé

par jour pendant 3 semaines.

A 30 semaines, persistance d'une insuffisance oestrogénique du 1er degré et normalisation de l'élimination du prégnandiol.

Prégnandiol	44 mg/24 h.
Folliculine	4.870 µg/24 h.
17 CS	5 mg/24 h.

Pas de traitement.

A 34 semaines, dosages : élimination du prégnandiol un peu insuffisante, normale de la folliculine.

Prégnandiol	33,7 mg/24 h.
Folliculine	15.095 µg/24 h.

Pas de traitement.

A 36 semaines, persistance d'une légère insuffisance de l'élimination du prégnandiol, folliculine normale.

Prégnandiol	42,6 mg/24 h.
Folliculine	17.050 µg/24 h.

Pas de traitement.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{1}{2}$: Fille normale de 2.350 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 33

Mme LE..., 21 ans, primigeste.

A 2 mois, utérus un peu petit pour l'âge de la grossesse.

Dosages à 9 semaines : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, insuffisance oestrogénique importante.

Prégnandiol	8 mg/24 h.
Folliculine	140 µg/24 h.
17 CS	7,5 mg/24 h.

Traitement : Ethinyl-oestradiol + Progestérone-retard + Gonadotrophines chorioniques.

A 19 semaines, dosages : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, insuffisance oestrogénique du 1er degré.

Prégnandiol	14 mg/24 h.
------------------	-------------

Folliculine 1.040 µg/24 h.

Traitement : Progestérone-retard + Ethinyl-oestradiol.

A 23 semaines, insuffisance oestro-progestative importante.

Prégnandiol 11 mg/24 h.

Folliculine 2.125 µg/24 h.

Cliniquement, utérus petit pour une grossesse de 5 mois.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 7 mois, persistance de l'insuffisance importante de la folliculine, prégnandiol à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol 23 mg/24 h.

Folliculine 4.440 µg/24 h.

Traitement : Progestérone-retard 250 mg + Ethinyl-oestradiol 500 µg.

Evolution normale de la grossesse jusqu'au terme.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.080 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 34

Mme LA..., 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme : fille de 3.750 g.

A 2 mois, métrorragies, col long et fermé.

Dosages à 11 semaines : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, insuffisance oestrogénique du 1er degré, 17 CS normaux. Prolans + à 2.000 U.R., - à 10.000 U.R.

Prégnandiol 8 mg/24 h.

Folliculine 175 µg/24 h.

17 U. 0,5 mg/24 h.

Traitement : Progestérone-retard 250 + Ovocycline + Distilbène.

A 3 mois²/₃, arrêt des métrorragies. Examen cli-

nique normal.

Dosages à 21 semaines : insuffisance importante du prégnandiol ; folliculine normale.

Prégnandiol 11 mg/24 h.

Folliculine 4.105 µg/24 h.

Traitement : Progestérone-retard + Distilbène.

A 6 mois, grossesse évoluant normalement.

Dosages normaux.

Traitement : Distilbène.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, hypotrophie foetale (H.U. = 24-25). Col perméable à 1 doigt.

Dosages à 32 semaines : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, insuffisance modérée de la folliculine.

Prégnandiol 21,5 mg/24 h.

Follifuline 5.925 µg/24 h.

Traitement : Progestérone-retard 250 + Distilbène + Ethinyl-oestradiol.

A 7 mois $\frac{2}{3}$, petite hypotrophie foetale, col long fermé.

Dosages à 34 semaines : prégnandiol normal, folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol 48 mg/24 h.

Folliculine 9.000 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 8 mois $\frac{1}{3}$, grossesse normale.

Dosages à 38 semaines : augmentation spectaculaire du prégnandiol ; insuffisance du 1er degré de la folliculine.

Prégnandiol 61,3 mg/24 h.

Folliculine 11.500 µg/24 h.

Accouchement naturel à terme dépassé de 13 jours : Fille normale de 3.200 g. - Délivrance naturelle complète pesant 560 g.

OBSERVATION N° 35

Mme BA..., primigeste.

A 2 mois $\frac{1}{2}$, le volume utérin ne correspond pas à l'âge de la grossesse.

Dosages à 12 semaines : prégnandiол à la limite inférieure de la normale, insuffisance folliculinaire très importante.

Prégnandiол 8 mg/24 h.

Folliculine 100 µg/24 h.

Traitement : Ethinyl-oestradiol 500 γ , 1 comprimé par jour + Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 17 semaines, insuffisance hormonale identique.

Prégnandiол 10 mg/24 h.

Folliculine 240 µg/24 h.

Traitement : Ethinyl-oestradiol 500 γ , 2 comprimés par jour + Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 20 semaines, insuffisance oestro-progestative très importante.

Prégnandiол 9,5 mg/24 h.

Folliculine 360 µg/24 h.

Traitement : l'éthinyl-oestradiol provoquant une intolérance digestive est remplacé par du Benzo-gynestryl 5, 1 I.M. par semaine + Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 24 semaines, élimination du prégnandiол, folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiол 25 mg/24 h.

Folliculine 2.800 µg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 32 semaines, résultats identiques des dosages.

Prégnandiол 66 mg/24 h.

Folliculine 6.100 µg/24 h.

Pas de traitement.

Césarienne pour terme dépassé. Extraction d'un garçon vivant pesant 2.800 g. - Délivrance immédiate de 540 g.

OBSERVATION N° 36

Mme BU..., 26 ans, primigeste.

A 1 mois, utérus petit pour l'âge de la grossesse.

Dosages à 6 semaines : prégnandiол à la limite inférieure de la normale, insuffisance oestrogénique très importante.

Prégnandiол 7,5 mg/24 h.

Folliculine 30 µg/24 h.

17 BS 3 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 9 semaines, dosages normaux :

Prégnandiол 10 mg/24 h.

Folliculine 265 µg/24 h.

Cliniquement, petites métrorragies.

Même traitement pendant 3 semaines.

A 12 semaines, dosages normaux.

Arrêt des métrorragies.

Même traitement pendant 1 mois.

A 4 mois, col court.

Même traitement pendant 1 mois.

A 5 mois, col très court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois, petite hypotrophie foetale (H.U. = 21), col fermé encore court, présentation céphalique très basse.

Dosages à 26 semaines : normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour jusqu'à 8 mois.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.300 g. - Délivrance artificielle.

OBSERVATION N° 37

Mme MI..., 41 ans, 3ème geste.

Antécédents : 2 accouchements naturels à terme, après traitement pour stérilité primaire.

A 2 mois, utérus petit pour l'âge de la grossesse.

Dosages à 10 semaines : prégnañdiol et folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnañdiol 8,5 mg/24 h.

Folliculine 195 µg/24 h.

17 CS 9 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 15 semaines, dosages normaux :

Prégnañdiol 16 mg/24 h.

Folliculine 1.675 µg/24 h.

17 CS 8 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 5 mois, hypotrophie foetale, col court.

Dosages à 23 semaines normaux :

Prégnañdiol 20 mg/24 h.

Folliculine 7.335 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois, même examen clinique.

Même traitement pendant 1 mois.

A 7 mois, col court fermé, présentation du siège.

Même traitement pendant 1 mois.

A terme, siège décomplété. Garçon pesant 3.150 g, présentant une paralysie du plexus brachial. Délivrance naturelle complète pesant 520 g.

OBSERVATION N° 38

Mme CR..., 31 ans, 4ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme, 2 avortements spontanés.

A 9 semaines, dosages systématiques : insuffisance progestative du 1er degré, insuffisance folliculinique très sévère, taux des 17 CS un peu faible.

Prégnañdiol 6,2 mg/24 h.

Folliculine 65 µg/24 h.

17 CS 3 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

A 12 semaines, amélioration spectaculaire des dosages :

Prégnandioliol 19,5 mg/24 h.

Folliculine 2.180 µg/24 h.

17 CS 12,5 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 6 mois, contractions utérines.

Dosages à 26 semaines : normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 7 mois, amélioration clinique.

Dosages normaux à 30 semaines.

Arrêt du traitement.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.100 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 39

Mme LE..., 17 ans, primigeste.

A 2 mois $\frac{1}{2}$, utérus peu développé pour l'âge de la grossesse.

Dosages à 12 semaines : prégnandioliol à la limite inférieure de la normale, insuffisance folliculinique du 1er degré.

Prégnandioliol 8 mg/24 h.

Folliculine 220 µg/24 h.

Prolans positifs à 10.000 U.R.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

A 4 mois $\frac{1}{2}$, évolution normale de la grossesse.

Dosages à 20 semaines : normaux.

Prégnandioliol 17 mg/24 h.

Folliculine 3.096 µg/24 h.

17 CS 11 mg/24 h.

La malade n'a suivi le traitement que pendant 15 jours.

Arrêt du traitement.

La grossesse évolue normalement jusqu'au terme.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.140 g. - Délivrance naturelle complète pesant 370 g.

OBSERVATION N° 40

Mme LA..., 23 ans, primigeste.

Antécédents : spanioménorrhée : cycles de 90, jours à 6 mois. Stérilité primaire. Intervention pour syndrome de Stein : résection cunéiforme des ovaires. Dernières règles 1 mois après l'intervention.

A 8 semaines, dosages de contrôle : prégnandioli à la limite inférieure de la normale, insuffisance folliculinique du 1er degré.

Prégnandioli 7,3 mg/24 h.

Folliculine 100 µg/24 h.

17 CS 12 mg/24 h.

Cliniquement, grossesse normale.

Traitement : Progestérone-retard 250 mg + Ethinyl-oestradiol.

A 24 semaines, résultats identiques des dosages.

Prégnandioli 17 mg/24 h.

Folliculine 3.000 µg/24 h.

17 CS 8 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 28 semaines, même insuffisance hormonale.

Prégnandioli 19 mg/24 h.

Folliculine 3.270 µg/24 h.

17 CS 8,5 mg/24 h.

Même traitement pendant 1 mois.

A 32 semaines, même insuffisance hormonale.

Prégnandioli 22 mg/24 h.

Folliculine 3.900 µg/24 h.

Pas d'action du progestatif à la dose de 40 mg. On passe à 3 comprimés par jour de Ciba 31.458-Ba à 20 mg pendant 1 mois.

Cliniquement, grossesse de 7 mois $\frac{1}{2}$ normale.

Evolution normale de la grossesse jusqu'au terme.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.040 g. - Délivrance naturelle complète pesant 500 g.

OBSERVATION N° 44

Mme M... 38ème geste.

Antécédents : 2 avortements spontanés à 2 mois.

A 8 semaines, dosages systématiques : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, insuffisance oestrogénique importante.

Prégnandiol 6,5 mg/24 h.

Folliculine 45 µg/24 h.

17 OS 5 mg/24 h.

Traitement : gonatotrophines chorioniques à 3.000 U., 1 I.M. par semaine : éthinyl-oestradiol 500 γ , $\frac{1}{2}$ comprimé par jour ; Ciba 31.458-Sa, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 5 mois 2/3, grossesse normale.

Dosages hormonaux à 25 semaines, normaux.

Prégnandiol 30 mg/24 h.

Folliculine 5.200 µg/24 h.

17 OS 7 mg/24 h.

Fas de traitement.

A 6 mois 1, col court, présentation basse.

Dosages à 26 semaines : insuffisance modérée de prégnandiol, folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol 17,2 mg/24 h.

Folliculine 4.848 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Sa, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Après 3 semaines de traitement, amélioration clinique, dosages normaux :

Prégnandiol 38,5 mg/24 h.

Folliculine 15.886 µg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 6 mois 1/4, grossesse normale, dosages normaux.

Prégnandioli 7,5 mg/24 h.
Folliculine 250 µg/24 h.

Accouchement naturel à terme : Fille normale
de 3.550 g. - Délivrance naturelle complète pesant
480 g.

OBSERVATION N° 42

Mme DU..., 28 ans, 3ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme
d'une fille pesant 2.900 g. ; 1 avortement spontané
à 2 mois $\frac{1}{2}$.

A 10 semaines, dosages systématiques : prégnan-
diol et folliculine à la limite inférieure de la nor-
male.

Prégnandioli 8 mg/24 h.
Folliculine 210 µg/24 h.
17 CS 10 mg/24 h.
Prolans positifs à 500 U.L.

Cliniquement, grossesse normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 10 mg, 1 comprimé
par jour pendant 1 mois.

A 14 semaines, dosages : prégnandioli normal,
folliculine : insuffisance du 1er degré.

Prégnandioli 10 mg/24 h.
Folliculine 250 µg/24 h.
17 CS 6 mg/24 h.

Cliniquement, grossesse de 3 mois normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 3 semaines.

Après 3 semaines de traitement, taux un peu fai-
ble du prégnandioli et de la folliculine, bien que dans
les limites de la normale.

Même traitement pendant 3 semaines.

A 20 semaines, dosages normalisés :

Prégnandioli 16,8 mg/24 h.
Folliculine 2.775 µg/24 h.
17 CS 12 mg/24 h.

Arrêt du traitement.

Evolution normale de la grossesse.

Accouchement naturel à 8 mois 2/3 : Fille normale pesant 3.020 g.- Délivrance naturelle complète pesant 600 g.

Mme DE..., 25 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané. Stérilité secondaire traitée.

A 6 semaines, dosages systématiques : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, insuffisance oestrogénique du 1er degré.

Prégnandiol 7,5 mg/24 h.

Folliculine 65 µg/24 h.

17 CE 11,3 mg/24 h.

Cliniquement, grossesse de 1 mois normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

Après 3 semaines de traitement, normalisation des dosages :

Prégnandiol 10,5 mg/24 h.

Folliculine 415 µg/24 h.

17 CE 12,3 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 2 semaines.

A 3 mois $\frac{1}{2}$, arrêt du traitement.

Evolution normale de la grossesse.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.040 g. - Délivrance naturelle complète.

Mme RO..., 36 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'une fille pesant 3.000 g.

A 5 semaines, dosages de sécrétion : insuffisance

très sévère du prégnandiol, insuffisance folliculina-
que du 1er degré.

Prégnandiol 0,5 mg/24 h.

Folliculine 145 µg/24 h.

17 CS 5,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 3 semaines.

A 12 semaines, persistance de l'insuffisance
lutéale sévère, folliculine normale.

Prégnandiol 0,5 mg/24 h.

Folliculine 330 µg/24 h.

17 CS 5,5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés
par jour pendant 3 semaines.

Après 5 semaines de traitement, normalisation
des dosages.

Prégnandiol 22 mg/24 h.

Folliculine 1.990 µg/24 h.

17 CS 5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés
par jour.

A 18 semaines, dosages normaux :

Prégnandiol 28 mg/24 h.

Folliculine 3.325 µg/24 h.

Cliniquement, col court.

Même traitement pendant 1 mois.

A 22 semaines, dosages normaux.

Grossesse de 5 mois : col très court, perméable
au doigt.

Cerclage sous Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 compr-
imés par jour pendant 1 mois.

Une semaine après l'intervention, contractions
utérines en salve. Désinsertion du fil de cerclage,
qui est refait.

Traitement : Progestérone-retard, 500 mg, 1 I.M.
par semaine - Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 4 comprimés par
jour pendant 1 mois.

A 6 mois, pas de contractions utérines.

Col minuscule.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour jusqu'au voisinage du terme.

A 8 mois 1/3, contractions utérines. Présentation céphalique très basse. Décerclage.

Accouchement naturel à 8 mois 1/3 : Garçon normal pesant 3.000 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 45

Mme BRI..., 18 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané à 2 mois ½. Pas de règles depuis l'avortement.

A 14 semaines, dosages systématiques : prégnandiol à la limite inférieure de la normale, insuffisance folliculinaire importante.

Prégnandiol 9 mg/24 h.

Folliculine 1.500 u/24 h.

17 CS 5 mg/24 h.

Traitement : Etninyl-oestradiol 500 γ, ½ comprimé par jour pendant 1 mois.

A 18 semaines, prégnandiol à la limite inférieure de la normale, folliculine normale.

Prégnandiol 10,5 mg/24 h.

Folliculine 1.500 u/24 h.

17 CS 7 mg/24 h.

Cliniquement, grossesse de 4 mois normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

A 5 mois, dosages normaux :

Prégnandiol 22 mg/24 h.

Folliculine 8.885 u/24 h.

17 CS 6 mg/24 h.

Cliniquement, col très court, fermé.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 2 mois.

A 7 mois, dosages à 30 semaines normaux :

Prégnandiol 31 mg/24 h.

Folliculine 17.165 u/24 h.

Le col reste court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 15 jours.

Césarienne systématique à 8 mois $3/4$, pour bassin transversalement rétroflexé et présentation du siège. Extraction d'un garçon vivant pesant 3.410 g. - Délivrance immédiate pesant 550 g.

OBSERVATION N° 46

Mme DU..., 25 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané.

A 10 semaines, dosages : prégnandiols à la limite inférieure de la normale, folliculine et 17 CS normaux.

Prégnandiols 7,5 mg/24 h.
Folliculine 235 µg/24 h.
17 CS 5 µg/24 h.
Prolans entre 20.000 et 40.000 U.R.

Cliniquement, grossesse de 2 mois normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 2 semaines.

A 12 semaines, insuffisance lutéale sévère, insuffisance folliculinique importante.

Prégnandiols 10,5 mg/24 h.
Folliculine 340 µg/24 h.

Cliniquement, grossesse de 3 mois $\frac{1}{2}$: volume utérin correspondant à une grossesse de 3 mois.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 19 semaines, dosages normaux :

Prégnandiols 16 mg/24 h.
Folliculine 3.140 µg/24 h.

Cliniquement, grossesse de 4 mois $2/3$ évoluant normalement.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, dosages normaux à 25 semaines :

Prégnandiol 25 mg/24 h.

Folliculine 7.515 µg/24 h.

Arrêt du traitement.

A 7 mois et à 8 mois : grossesse normale.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de
3.840 g. - Délivrance naturelle césarienne pesant 150 g.

LES MENACES D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

A) - SANS DOSES : 23 CAS.

OBSERVATION N° 47

Mme FO..., 41 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement prématuré à 7 mois.

A 7 mois, menace d'accouchement prématuré. Col utérin effacé, présentation céphalique engagée.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Interruption du traitement à 7 mois 3/4.

Accouchement naturel à 7 mois 3/4 : Garçon normal de 2.430 g. - Délivrance naturelle complète pesant 480 g.

OBSERVATION N° 48

Mme MO..., 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané à 3 mois.

Dosages hormonaux systématiques à 14 semaines normaux.

A 6 mois 2/3, col long perméable sur toute sa longueur. Pas de contractions utérines douloureuses.

Traitement : Progestérone-retard, 250 mg.

A 7 mois, contractions utérines régulières. Développement utérin satisfaisant. Présentation haute et mobile. Col court et fermé.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 15 jours.

A 7 mois 3/4 - 8 mois : pas de contractions utérines, présentation mobile, col court perméable sur toute sa longueur.

Pas de traitement.

Accouchement naturel à 9 mois : Fille normale pesant 2.745 g. - Délivrance naturelle complète pesant 575 g.

OBSERVATION N° 49

Mme BO..., 30 ans, 6ème geste.

Antécédents : 4 accouchements naturels à terme, 1 avortement spontané.

A 7 mois 3/4, menace d'accouchement prématuré. Contractions utérines perçues par la patiente. Col effacé. Présentation céphalique engagée.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 9 mois : Garçon normal de 3.570 g. - Délivrance naturelle complète pesant 650 g.

OBSERVATION N° 50

Mme TA..., 21 ans, 2ème geste.

A 6 mois 2/3, contractions utérines. Col court perméable sur toute sa longueur.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 8 mois : Garçon normal pesant 3.270 g. - Délivrance naturelle complète pesant 620 g.

OBSERVATION N° 51

Mme BO..., 4ème geste.

A 7 mois 3/4, contractions utérines, col effacé, présentation céphalique engagée.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 8 mois : Fille normale de 3.750 g. - Délivrance naturelle complète pesant 600 g.

OBSERVATION N° 52

Mme TR..., 24 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'une fille de 2.960 g.

A 7 mois 1/3, contractions utérines régulières, col très court perméable à l'orifice interne.

Traitement : Vitamine E + Progestérone retard pendant 2 semaines.

A 7 mois 2/3, col très court ; pas de contractions utérines ; tête bien centrée.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 8 mois 1/2 : Fille normale pesant 2.680 g.- Délivrance naturelle complète de 540g.

OBSERVATION N° 53

Mme TA..., 32 ans, 2ème geste.

A 7 mois 1/2, contractions utérines répétées et fréquentes, col très court, présentation haute et mobile.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 8 mois 1/4, les contractions persistent, mais moins fréquentes et moins régulières ; col encore court.

Accouchement naturel à 8 mois 1/2 : Fille normale de 3.100 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 54

Mme BL..., 3ème geste.

Antécédents : 2 accouchements naturels à terme.

A 7 mois 2/3, col effacé, présentation très bas-

se, pas de contractions utérines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 8 mois 2/3 : Fille normale de 2.820 g. - Délivrance naturelle complète pesant 620 g.

OBSERVATION N° 55

Mme CA..., 24 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'une fille de 3.580 g.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, col effacé, présentation du sommet plongeante.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 8 mois 2/3 : Fille normale pesant 3.950 g. - Délivrance naturelle complète de 680 g.

OBSERVATION N° 56

Mme VA..., 29 ans, 3ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'un garçon de 2.090 g ; 1 accouchement naturel à 8 mois $\frac{1}{2}$, après cerclage du col : 1 garçon de 2.730 g.

A 6 mois, grossesse évoluant normalement, mais le col cicatriciel est déhiscent.

Traitement : Progestérone-retard, 250 mg.

A 7 mois 1/3, présentation du siège, col court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement siège à 8 mois 3/4 : Garçon pesant 3.220 g. - Délivrance naturelle complète pesant 620 g.

OBSERVATION N° 57

Mme MA..., 26 ans, 4ème geste.

Antécédents : 2 avortements spontanés à 3 mois.
1 accouchement naturel à terme : enfant mort-né de poids inconnu.

Le début de la grossesse a été marqué par de petites métrorragies liées à un gros ectropion polypoïde du col, saignant au contact. Le col est long et fermé. Dosages hormonaux normaux à 12 semaines.

A 6 mois 3/4, col court perméable à un doigt, pas de contractions utérines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 8 mois 2/3 : Garçon normal pesant 2.830 g. - Délivrance naturelle complète de 570 g.

OBSERVATION N° 58

Mme OL..., 6ème geste.

Antécédents : 2 avortements spontanés entre 2 et 3 mois ; 3 accouchements prématurés à 7 mois $\frac{1}{2}$.

A 7 mois, contractions utérines ; col court, perméable sur toute sa longueur.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Fille normale pesant 2.960 g. - Délivrance naturelle complète de 490 g.

OBSERVATION N° 59

Mme CH..., 17 ans, primigeste.

A 6 mois $\frac{1}{2}$, contractions utérines ; col très court, perméable ; développement utérin satisfaisant.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés

par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal pesant 3.960 g. - Délivrance naturelle complète de 560 g.

OBSERVATION N° 60

Mme CLE..., primigeste.

A 7 mois 1/4, col utérin très court, présentation céphalique très basse.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 15 jours.

A 8 mois, col long fermé.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.200 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 61

Mme CHA..., 4ème geste.

Antécédents : 3 accouchements naturels à terme.

A 6 mois 1/2, présentation du siège, col long déhiscent. Pas de traitement.

A 7 mois 1/2, col court, présentation céphalique engagée.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 8 mois, utérus contractile, col très court perméable au doigt, sommet plongeant.

Arrêt du traitement à 8 mois 1/4.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.000 g.- Délivrance naturelle complète pesant 560 g.

OBSERVATION N° 62

Mme MA..., 24 ans, primigeste.

A 7 mois 1/2, col très court, tête engagée.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.080 g. - Délivrance naturelle complète pesant 560 g.

OBSERVATION N° 63

Mme MAR..., 20 ans, primigeste.

A 6 mois 1/4, col très court.

Traitement : Progestérone-retard, 125 mg.

A 7 mois 1/2, le col reste très court et de plus est perméable sur toute sa longueur.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 8 mois 1/4, col fermé.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 3.680 g. - Délivrance naturelle complète pesant 630 g.

OBSERVATION N° 64

Mme GA..., 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'une fille pesant 2.600 g., décédée à 10 mois.

A 7 mois 1/2, col long perméable sur toute sa longueur. Présentation céphalique mobile.

A 7 mois 2/3, contractions utérines, col court perméable à un doigt, présentation céphalique mobile.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 2.110 g.- Délivrance naturelle complète pesant 365 g.

OBSERVATION N° 65

Mme GOM..., primigeste.

A 7 mois, contractions utérines douloureuses, constatées à l'examen ; col court, présentation transversale.

Traitement : Repos + Antispasmodiques + Ciba 31.458-Ba, 20 mg : 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Césarienne à terme pour présentation transversale. Extraction d'un garçon vivant pesant 2.220 g.- Délivrance immédiate pesant 510 g.

OBSERVATION N° 66

Mme HE..., 27 ans, primigeste.

A 7 mois, contractions utérines. Hypotrophie foetale (H:U. = 24-25).

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

A 7 mois 2/3, les contractions utérines ont cessé, mais l'hypotrophie foetale persiste et le col est court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour, jusqu'à 8 mois $\frac{1}{2}$.

A 8 mois $\frac{1}{2}$: depuis l'arrêt du traitement, les contractions sont de nouveau ressenties par la patiente.

Accouchement à terme forceps : Garçon normal de 3.320 g.- Délivrance artificielle pesant 570 g.

OBSERVATION N° 67

Mme GO..., 31 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement à 8 mois $\frac{1}{3}$.

A 7 mois, contractions utérines, col utérin court, développement utérin satisfaisant, dosages hormonaux normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 2 semaines.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, les contractions utérines persistent,

l'examen clinique est identique.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 8 mois, les contractions ont cessé sous l'influence du traitement, mais le col est toujours court. Même traitement.

Accouchement naturel à 8 mois 3/4 : Garçon normal pesant 3.290 g.- Délivrance naturelle complète de 590 g.

OBSERVATION N° 68

Mme LEC..., 26 ans, primigeste.

A 7 mois 1/2, contractions utérines douloureuses, développement utérin satisfaisant, col long fermé. Altération des bruits du coeur, accélérés, arythmiques. L'électrocardiogramme foetal est normal.

Traitement : Repos + Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

Accouchement naturel à 8 mois 1/4 : Garçon normal pesant 2.960 g. - Délivrance naturelle complète de 510 g.-

OBSERVATION N° 69

Mme LER..., 34 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme.

A 5 mois 1/2, sensation de pesanteur pelvienne et d'accouchement imminent. Contractions utérines sur ce fond douloureux.

A l'examen, les contractions sont perçues, le col est long et fermé.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 6 mois 1/3, aucun effet du progestatif sur les contractions utérines. La symptomatologie clinique est la même.

Traitement : Magnespasmyl.

Accouchement artificiel à 6 mois 2 : Fille normale pesant 4.100 g. - Délivrance artificielle.

OBSERVATION N° 70

Mme DUP..., 34 ans, 2ème geste.

A 5 mois, métrorragies, col court et déhiscent.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 10 mg, 3 comprimés par jour pendant 15 jours.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, les métrorragies ont cessé, le col est long et fermé. Même traitement pendant 15 jours.

A 6 mois, le col est très court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 10 mg, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois, même examen clinique.

Même traitement pendant 1 mois.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{2}{3}$: Fille normale pesant 2.100 g. - Délivrance naturelle complète de 400 g.

OBSERVATION N° 71

Mme GI..., primigeste.

A 5 mois $\frac{3}{4}$, hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré, contractions utérines, col long perméable sur la moitié de sa longueur.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A la sortie de l'hôpital, les contractions ont cessé, le col est fermé. La malade ne consulte pas après 3 semaines de traitement et interrompt celui-ci. Reprise des contractions utérines.

A 7 mois, contractions utérines douloureuses, régulières. Rupture des membranes.

Accouchement naturel à 7 mois : Fille normale pesant 2.190 g. - Délivrance naturelle complète pesant 310 g.-

OBSERVATION N° 72

Mme JOU..., 26 ans, 2ème geste.

A 6 mois 2/3, col très court. La malade refuse le cerclage..

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 8 mois, col fermé bien qu'il soit encore court. Même traitement pendant 15 jours.

Accouchement naturel à terme : Fille normale pesant 3.190 g.- Délivrance artificielle pour non décollement.

B)- MENACES D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ
AVEC DOSAGES HORMONAUX NORMAUX : 13 CAS.

OBSERVATION N° 73

Mme KI..., 30 ans, primigeste.

A 7 mois, col court, présentation plongeante.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois 3/4, col effacé, présentation céphalique engagée.

Dosages hormonaux à 34 semaines normaux :

Prégnandiol 64,6 mg/24 h.

Folliculine 15.015 µg/24 h.

3αOH 97 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 6 mois 2/3 : Fille normale pesant 2.900 g.- Délivrance naturelle complète de 510 g.

OBSERVATION N° 74

Mme MI..., 30 ans, 3ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme (pyélonéphrite à colibacilles au cours de la 1ère grossesse), 1 avortement spontané à 2 mois.

A 7 mois, col utérin très court, épais, perméable au doigt ; dosages hormonaux normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

Accouchement naturel à 8 mois : Garçon normal de 2.750 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 75

Mme DEF..., 22 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané à 3 mois $\frac{1}{2}$.

Cliniquement et biologiquement, grossesse normale jusqu'à 7 mois.

A 7 mois, contractions utérines, col perméable sur toute sa longueur.

Traitement : Ciba-31.458-Ba, 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 15 jours.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, les contractions utérines ont cessé, le col est court et fermé. Dosages hormonaux normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 15 jours.

Accouchement naturel à 8 mois : Garçon normal pesant 3.130 g.- Délivrance naturelle complète de 610g.

OBSERVATION N° 76

Mme BAR..., 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement prématuré à 7 mois: 1 fille pesant 1.800 g, décédée à la 24me heure.

A 4 mois $\frac{1}{2}$, contractions utérines, dosages hormonaux normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba, 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

Après 8 jours de traitement, les contractions

utérines ont cessé, pour reprendre dès l'arrêt du traitement.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, contractions utérines douloureuses, examen clinique normal.

Traitement : on reprend le Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois $\frac{1}{2}$, arrêt des contractions.

Interruption du traitement.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, les contractions utérines sont de nouveau ressenties par la patiente.

Reprise du Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 15 jours.

A 8 mois, les contractions utérines persistent.

On passe à 3 comprimés par jour de Ciba 31.458-Ba à 20 mg pendant 15 jours.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{1}{2}$: Fille normale de 2.820 g.- Délivrance naturelle complète pesant 420 g.

OBSERVATION N° 77

Mme PLI..., 37 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané à 2 mois.
Traitée pour stérilité secondaire.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, grossesse évoluant normalement jusqu'à 5 mois $\frac{1}{2}$, malgré des chiffres tensionnels un peu élevés (T.A. = 14/8).

Dosages hormonaux à 24 semaines normaux.

Contractions utérines douloureuses. Col très court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

Les contractions cessent sous l'influence du traitement, mais reprennent dès l'arrêt de celui-ci.

A 6 mois $\frac{1}{2}$, le col reste très court.

Même traitement pendant 1 mois.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, rares contractions utérines ; col

toujours très court ; présentation à la vulve.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois $\frac{3}{4}$, poussée hypertensive (T.A.= 21/13).

Accouchement à 7 mois $\frac{3}{4}$, force s : Fille normale pesant 2.680 g. - Délivrance artificielle.

OBSERVATION N° 78

Mme MI..., 41 ans, 6ème geste.

Antécédents : 4 accouchements naturels à terme, 1 avortement spontané (rubéole).

A 5 mois $\frac{1}{2}$, col utérin déchiqueté, court ; dosages hormonaux normaux. Le cerclage du col est refusé.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 15 jours.

A 6 mois, col minuscule, perméable sur toute sa longueur à un doigt. Le cerclage est toujours refusé.

Même traitement jusqu'au voisinage du terme.

Accouchement naturel à 7 mois $\frac{1}{2}$: Fille normale pesant 2.450 g. - Délivrance naturelle complète de 530 g.

OBSERVATION N° 79

Mme BELL..., 36 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme : 1 fille pesant 3.250 g.

A 6 mois $\frac{1}{2}$, hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré ; contractions utérines toutes les 10 minutes, mais le col utérin reste long et fermé. Développement utérin normal. Dosages hormonaux normaux à 28 semaines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Sous l'influence du traitement, les contractions cessent. L'examen clinique est normal.

Grossesse évoluant normalement jusqu'au terme.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.800 g.- Délivrance naturelle complète pesant 550 g.

OBSERVATION N° 80

Mme REY..., 27 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme : Garçon pesant 3.250 g.

A 6 mois, menace d'accouchement prématuré ; hypotrophie foetale ; col long perméable sur toute sa longueur ; quelques contractions utérines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois, col très court. Dosages hormonaux normaux à 31 semaines.

Même traitement pendant 1 mois.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, le col reste très court.

Même traitement pendant 1 mois.

A 8 mois, contractions utérines fréquentes douloureuses ; présentation du siège.

A 8 mois $\frac{1}{2}$, version sous traitement progestatif Ciba 31.458-Ba, 3 comprimés par jour.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 2.970 g.- Délivrance naturelle complète pesant 400 g.

OBSERVATION N° 81

Mme CA..., 22 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement normal à terme : fille pesant 2.750 g.

A 6 mois, hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré, contractions utérines douloureuses, col utérin perméable sur toute sa longueur.

Dosages hormonaux normaux à 27 semaines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 7 mois, grossesse normale, pas de contractions utérines.

Pas de traitement.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{1}{4}$: Garçon normal de 3.520 g. - Délivrance naturelle complète pesant 510 g.

OBSERVATION N° 82

Mme LA..., 32 ans, 5ème geste.

Antécédents : 1961 : 1 accouchement naturel à terme, garçon de 2.880 g. - 1962 : 1 avortement spontané - 1963 : menace d'accouchement prématuré, accouchement naturel à terme, garçon de 3.560 g. - 1965 : 1 avortement spontané.

Dosages hormonaux normaux à 8 semaines.

A 5 mois $\frac{1}{4}$: cerclage du col.

Dosages normaux à 24 semaines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 15 jours.

A 6 mois $\frac{1}{4}$, hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré, malgré le cerclage : contractions utérines douloureuses, présentation céphalique engagée.

Même traitement pendant 1 mois.

A 7 mois, arrêt des contractions.

Même examen clinique.

Même traitement pendant 1 mois.

A 8 mois, quelques contractions utérines irrégulières, col très court, ablation du fil de cerclage.

Arrêt du traitement.

Accouchement naturel 10 jours après l'ablation du fil de cerclage.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{1}{2}$: Fille normale pesant 3.560 g. - Délivrance naturelle complète de 540 g.

OBSERVATION N° 83

Mme AI..., 27 ans, 3ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'une fille de 3.000 g. - 1 avortement spontané. Stérilité secondaire traitée pendant 2 ans.

A 2 mois, grossesse normale. Dosages hormonaux normaux.

A 6 mois 2/3, douleurs pelviennes permanentes, col court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois 2/3, col court, sommet plongeant, dosages hormonaux normaux à 32 semaines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

Accouchement naturel à terme : Fille normale pesant 3.440 g. - Délivrance naturelle complète de 570 g.

OBSERVATION N° 84

Mme PAT..., 30 ans, primigeste. Stérilité primaire traitée.

Evolution de la grossesse jusqu'à 6 mois.

A 6 mois, hypotrophie foetale (H.U. = 21), présentation très basse. Dosages hormonaux normaux à 23 semaines.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois 1/2, col minuscule, présentation très basse.

Même traitement pendant 3 semaines.

A 8 mois, développement utérin satisfaisant (m.U. = 31), présentation céphalique sur le périnée, col déhiscent.

Arrêt du traitement à 8 mois 1/4.

Accouchement naturel à 8 mois 1/2 : Fille normale

de 3.500 g.- Délivrance naturelle complète pesant
600 g.

OBSERVATION N° 85

Mme DU..., 32 ans, 2ème geste.

A 7 mois, contractions utérines douloureuses,
col très court, dosages hormonaux normaux.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 1 mois.

A 8 mois, les contractions ont cessé. Le col a
repris de la longueur, mais il est perméable à l'ori-
fice interne.

Même traitement pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de
3.580 g. - Délivrance naturelle complète.

C)- INSUFFISANCE HORMONALE GLOBALE : 7 CAS.

OBSERVATION N° 86

Mme JA..., 2ème geste.

A 6 mois, col court déhiscent.

Dosages hormonaux à 6 mois : insuffisance oestro-
progestative du 1er degré.

Prégnandirol 17 mg/24 h.

Folliculine 3.250 µg/24 h.

17 CS 12 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 1 mois.

A 7 mois, les dosages hormonaux sont normalisés:

Prégnandirol 40 mg/24 h.

Folliculine 3.500 µg/24 h.

17 CS 18 mg/24 h.

Cliniquement, présentation céphalique très basse.

Même traitement pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à 6 mois : Fille normale
pesant 2.700 g. - Délivrance naturelle complète de
490 g.

OBSERVATION N° 87

Mme HER..., primigeste.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, contractions utérines, col court.

Dosages à 35 semaines : prégnandioli à la limite
inférieure de la normale, insuffisance folliculinique
importante.

Prégnandioli 25 mg/24 h.

Folliculine 6.400 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 15 jours.

Après 15 jours de traitement, amélioration cli-
nique. Les dosages hormonaux montrent une augmenta-
tion importante des stéroïdes, dont le taux est rela-
tivement peu élevé pour une grossesse de cet âge,
mais paraît indiquer une évolution favorable de la
grossesse.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de
3.550 g. - Délivrance naturelle complète pesant 590 g.

OBSERVATION N° 88

Mme PER..., 34 ans, 2ème geste..

A 7 mois, contractions utérines douloureuses,
petite hypotrophie foetale (I.C. = 25), présentation
du siège.

Dosages à 32 semaines : insuffisance oestrogé-
nique, prégnandioli et 17 CS normaux.

Prégnandioli 45,32 mg/24 h.

Folliculine 5.197 µg/24 h.

17 CS 5,6 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés
par jour pendant 1 mois.

A 8 mois, persistance des contractions, dévelop-
pement utérin normal.

Dosages à 39 semaines : prégnandiол à la limite inférieure de la normale, insuffisance folliculinique sévère.

Prégnandiол 39,20 mg/24 h.

Folliculine 7.200 µg/24 h.

17 CS 17

Même traitement pendant 3 semaines.

A 8 mois $\frac{1}{3}$: en raison de la persistance des contractions utérines, on passe à 3 comprimés par jour de Ciba 31.458-8a à 20 mg, pendant 15 jours.

Accouchement naturel à terme : Fille normale de 4.100 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 89

Mme SI..., 31 ans, primigeste, suivie pour stérilité primaire.

A 5 mois $\frac{1}{3}$, contractions utérines douloureuses, col court.

Dosages à 23 semaines : insuffisance oestroprogestative du 1er degré.

Prégnandiол 15 mg/24 h.

Folliculine 1.500 µg/24 h.

17 CS 12 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-8a 10 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 6 mois, menace clinique d'accouchement prématuré confirmée.

Dosages à 26 semaines : prégnandiол normal, folliculine à la limite inférieure de la normale :

Prégnandiол 23 mg/24 h.

Folliculine 4.590 µg/24 h.

17 CS 12 mg/24 h.

Même traitement pendant 3 semaines.

A 7 mois $\frac{1}{3}$: col court.

Dosages à 32 semaines : prégnandiол normal, folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiол 30 mg/24 h.

Folliculine 4.450 µg/24 h.

17 CS 11 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement à terme, forcé : Fille normale pesant 3.380 g.- Délivrance artificielle de 620 g.

OBSERVATION N° 90

Mme THO..., 24 ans, primigeste.

A 5 mois, petites métrorragies, col court.

Dosages à 23 semaines : prégnandiol et folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol 18 mg/24 h.

Folliculine 3.639 µg/24 h.

17 CS 10 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 10 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 6 mois, les métrorragies ont cessé, mais le col reste court.

Dosages à 27 semaines : élimination hormonale un peu faible.

Prégnandiol 24 mg/24 h.

Folliculine 6.000 µg/24 h.

17 CS 13 mg/24 h.

Prise de poids de 1 kg en 1 mois. TA. 17/10.

Traitement : régime. Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois, poids stationnaire. TA. 14/7. Col court.

Dosages à 31 semaines : insuffisance oestro-progestative du 1er degré :

Prégnandiol 20 mg/24 h.

Folliculine 5.900 µg/24 h.

17 CS 8,6 mg/24 h.

Aucune action du Ciba 31.458-Ba à 20 mg ; on passe à 60 mg par jour pendant 1 mois.

A 8 mois, col court et déhiscent.

Dosages à 35 semaines : prégnandiol normal, insuffisance folliculinique du 1er degré.

Prégnandiol 36 mg/24 h.

Folliculine 8.500 µg/24 h.
17 CS 13,5 mg/24 h.

Même traitement pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.660 g. - Délivrance naturelle complète pesant 410 g.

OBSERVATION N° 91

Mme AR..., 37 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme : fille pesant 2.730 g.

A 6 mois, contractions utérines douloureuses. Examen clinique normal.

Dosages à 26 semaines : insuffisance oestro-progestative sévère.

Prégnandioli 12,54 mg/24 h.

Folliculine 1.507 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Dosages à 29 semaines : prégnandioli un peu faible, bien que dans les limites de la normale, insuffisance folliculinique sévère.

Prégnandioli 28,4 mg/24 h.

Folliculine 2.480 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 7 mois $\frac{1}{2}$, col court, scléreux, déchiqueté.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 4 comprimés par jour pendant 5 semaines.

A 8 mois $\frac{1}{2}$, col court perméable sur toute sa longueur.

Dosages à 36 semaines : persistance de l'insuffisance folliculinique.

Prégnandioli 38,22 mg/24 h.

Folliculine 8.575 µg/24 h.

17 CS 6,72 mg/24 h.

Accouchement naturel à 8 mois $\frac{1}{2}$: Garçon normal pesant 2.680 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 92

Mme CAS..., 41 ans, 3ème geste.

Antécédents : 2 accouchements naturels à terme.

A 5 mois, col court, fermé.

Dosages à 23 semaines : prégnandiол à la limite inférieure de la normale ; folliculine et 17 CS normaux.

Prégnandiол 17 mg/24 h.

Folliculine 6.935 µg/24 h.

17 CS 5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 6 mois, col long fermé.

Dosages à 27 semaines : prégnandiол à la limite inférieure de la normale, insuffisance folliculinique modérée.

Prégnandiол 21 mg/24 h.

Folliculiné 4.890 µg/24 h.

17 CS 4 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 7 mois, col largement perméable.

Dosages à 31 semaines : prégnandiол normal, folliculine modérément insuffisante.

Prégnandiол 32 mg/24 h.

Folliculine 5.635 µg/24 h.

La malade avoue ne prendre que 3 comprimés par jour, car elle se plaint de pyrosis.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 4 comprimés par jour pendant 1 mois.

A 8 mois, même examen clinique.

Même traitement pendant 15 jours.

Accouchement naturel à terme : Fille normale pesant 3.080 g. - Délivrance naturelle complète.

1) - 1 EFFICACITÉ DE LA FOLLICULINE : 4 CAS.

OBSERVATION N° 93

Mme DET..., 36 ans, 4ème geste.

Antécédents : 3 accouchements à terme d'enfants pasant 3.500, 3.500 et 4.250 g.

A 5 mois, hypotrophie foetale (H.U. = 16).
Col long fermé.

A 7 mois, hypotrophie foetale (H.U. = 24).

Dosages à 30 semaines : folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandirol 37,6 mg/24 h.

Folliculine 1.725 µg/24 h.

17 CS 6,34 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

A 33 semaines, après 3 semaines de traitement, les dosages montrent une élimination de la folliculine à la limite inférieure de la normale.

Accouchement à terme, forceps : Fille normale de 3.380 g.- Délivrance artificielle.

OBSERVATION N° 94

Mme SEZ..., 25 ans, primigeste.

A 7 mois 3/4, contractions utérines douloureuses, col court.

Dosages à 37 semaines : insuffisance folliculinique importante.

Prégnandirol 39 mg/24 h.

Folliculine 1.270 µg/24 h.

17 CS 9,8 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour + Ethinyl-oestradiol 500 X, 1 comprimé par jour pendant 3 semaines.

Les contractions utérines s'espacent et sont moins fortes depuis la prise du Ciba 31.458-Ba.

Les dosages hormonaux après 3 semaines de traitement sont normaux.

Prégnandiol 63,3 mg/24 h.

Folliculine 29.650 µg/24 h.

Accouchement naturel à terme : Fille normale pesant 3.070 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 95

Mme CL..., 18 ans, primigeste.

A 6 mois, contractions utérines douloureuses. Col court.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 mois.

Dosages hormonaux à 28 semaines : insuffisance folliculinique importante.

Prégnandiol 28,8 mg/24 h.

Folliculine 3.115 µg/24 h.

On augmente le Ciba 31.458-Ba à 3 comprimés par jour pendant 3 semaines, en associant du Benzogynestryl 5 : 1 I.M. tous les 5 jours (4 injections).

A 30 semaines, dosages : insuffisance oestrogénique importante.

Prégnandiol 35 mg/24 h.

Folliculine 3.455 µg/24 h.

Cliniquement : grossesse de 7 mois normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 33 semaines, persistance de l'insuffisance folliculinique.

Prégnandiol 41,5 mg/24 h.

Folliculine 5.545 µg/24 h.

Pas de traitement.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 2.810 g.- Délivrance naturelle complète de 620 g.

OBSERVATION N° 96

Mme TRA..., 2ème geste.

Antécédents : 1 avortement spontané à 3 mois avec albuminurie.

Jusqu'à 7 mois, grossesse cliniquement et biologiquement normale.

Le diagnostic de pyélonéphrite est porté après bilan urinaire.

A 7 mois $\frac{2}{3}$, dosages hormonaux : folliculine à la limite inférieure de la normale (35 semaines).

Prégnandiol 47 mg/24 h.

Folliculine 10.500 µg/24 h.

Dosages à 36 semaines, normaux.

Prégnandiol 51 mg/24 h.

Folliculine 17.970 µg/24 h.

A 8 mois, hospitalisation pour bilan rénal.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg : 3 comprimés par jour pendant 15 jours.

Césarienne à 8 mois $\frac{1}{2}$ pour atteinte rénale : extraction d'un garçon pesant 2.900 g. - Délivrance immédiate de 570 g.

E)- INSUFFISANCE LUTÉALE ISOLÉE : 4 CAS.

OBSERVATION N° 97

Mme PRU..., 28 ans, primigeste.

A 7 mois, hypotrophie foetale (H.U. = 24).
Présentation très basse.

Dosages à 30 semaines : insuffisance lutéale sévère.

Prégnandiol 11,6 mg/24 h.

Folliculine 8.200 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 15 jours.

Après 15 jours de traitement, les dosages hor-

monaux sont normaux..

Prégnandiol 44 mg/24 h.

Folliculine 8.700 µg/24 h.

Cliniquement, le col est court, mais la présentation n'appuie pas sur le col.

Accouchement naturel à terme : Fille normale pesant 3.250 g. - Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 98

Mme VA..., 32 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme d'un gros enfant pesant 4.800 g. Hyperglycémie provoquée : normale.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, col court.

Dosages hormonaux : insuffisance lutéale isolée.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

A 6 mois $\frac{1}{2}$, les dosages hormonaux sont à la limite inférieure de la normale.

Traitement : Ciba 31-458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 8 mois, l'accouchement paraît imminent.

Les dosages montrent que l'élimination hormonale est toujours à la limite inférieure de la normale.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés par jour pendant 3 semaines.

Accouchement naturel à terme : Garçon normal de 3.580 g.- Délivrance naturelle complète pesant 640 g.

OBSERVATION N° 99

Mme LE..., 32 ans, 2ème geste.

Antécédents : 1 accouchement naturel à terme.

A 5 mois, col court.

Dosages à 22 semaines : insuffisance lutéale du 1er degré.

Prégnandiol 13,5 mg/24 h.
Folliculine 10.825 µg/24 h.
17 CS 5 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 3 comprimés par jour pendant 3 semaines.

A 7 mois, col court.

Même traitement pendant 3 semaines.

Dosages hormonaux à 36 semaines : insuffisance lutéale du 1er degré, folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiol 24 mg/24 h.
Folliculine 11.850 µg/24 h.
17 CS 5,5 mg/24 h.

Même traitement pendant 3 semaines.

A 8 mois, cliniquement, grossesse normale.

Dosages à 40 semaines : insuffisance oestro-progestative importante.

Prégnandiol 25 mg/24 h.
Folliculine 10.385 µg/24 h.
17 CS 7 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 4 comprimés par jour jusqu'au terme.

Accouchement naturel à 8 mois 3/4 : Fille normale pesant 3.160 g.- Délivrance naturelle complète.

OBSERVATION N° 100

Mme LA..., 32 ans, primigeste.

A 6 mois $\frac{1}{2}$, présentation céphalique très basse, col long fermé, contractions utérines.

Dosages à 29 semaines : élimination du prégnandiol un peu faible, folliculine et 17 CS normaux.

Prégnandiol 26 mg/24 h.
Folliculine 9.000 µg/24 h.
17 CS 7,6 mg/24 h.

Traitement : Ciba 31.458-Ba 20 mg, 2 comprimés

par jour pendant 15 jours.

A 7 mois, même examen clinique.

Dosages à 33 semaines : prégnandiол normal,
folliculine à la limite inférieure de la normale.

Prégnandiол 38 mg/24 h.

Folliculine 9.000 µg/24 h.

Traitement : Ciba 31.456-Ba 20 mg, 3 comprimés
par jour pendant 1 mois.

A 8 mois, même examen clinique.

Même traitement pendant 15 jours.

Accouchement naturel à 8 mois 2/3 : Garçon nor-
mal pesant 2.700 g. - Délivrance artificielle -
Révision utérine.

C h a p i t r e I I I

ACTION GLOBALE DU CIBA 31.458-Ba

SUR LES MENACES D'AVORTEMENT ET D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

A)- LES MENACES D'AVORTEMENT.

Une menace d'avortement existe dans 46 observations.

Qu'entendons-nous par menace d'avortement ? Il s'agit :

- soit de femmes ayant ou non un passé obstétrical qui, avant le 5ème mois, présentent des signes tels que métrorragies, contractions utérines douloureuses, modifications de longueur du col utérin, voire l'apparition d'un col perméable ;

- soit de femmes présentant des perturbations d'un bilan hormonal systématique, pratiqué lors d'une première grossesse désirée ou d'une stérilité traitée.

Des dosages hormonaux ont été effectués dans 44 cas. Ils montrent le plus souvent une insuffisance folliculo-lutéinique (22 cas). Il est rare que l'insuffisance lutéinique ou oestrogénique soit isolée.

Les résultats sont spectaculaires (TABLEAU II):

1)- Chaque grossesse a abouti à la naissance d'un enfant vivant, bien portant, de poids supérieur à celui d'une même série d'enfants dont les mères n'ont pas été traitées.

Dans 36 cas (78,3 %), l'accouchement s'est produit à terme ou près du terme et, dans 10 cas (21,7 %), entre 8 mois et 8 mois $\frac{1}{2}$.

2)- Dans 8 cas sans insuffisance hormonale, on observe : 4 accouchements à terme ou près du terme, soit 50 % ; 4 accouchements entre 8 mois $\frac{1}{4}$ et 8 mois $\frac{1}{3}$.

Dans 38 cas avec insuffisance hormonale, on note : 32 accouchements à terme ou près du terme (84 %) et 6 accouchements entre 8 mois et 8 mois $\frac{1}{2}$ (16 %).

Le poids moyen des enfants obtenus est de 3.155 g.

B)- LES MENACES D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ : 54 cas.

Qu'entendons-nous par menace d'accouchement prématuré ? Il s'agit de femmes ayant des contractions utérines cliniquement perceptibles, un col utérin manifestement raccourci et entrouvert, une présentation engagée, parfois même une tête à la vulve, et qui ont parfois expulsé le bouchon muqueux, tous ces signes laissant prévoir un accouchement imminent.

Chez 26 patientes (TABLEAU III), la menace était telle que nous n'avons pu mettre en oeuvre des investigations hormonales, soit par manque de temps, soit parce que la grossesse était déjà très avancée et que l'on pouvait supposer que l'accouchement ne saurait tarder.

1)- Dans ces 26 cas, l'administration de Ciba 31.458-Ba, au terme moyen de 7 mois, nous a permis d'obtenir :

- 22 accouchements à terme ou près du terme, soit 84,6 % ;

- 4 accouchements avant 8 mois $\frac{1}{2}$, soit 15,4%.

2)- Chez 28 malades, nous avons pu faire des dosages hormonaux. Les résultats ont été normaux dans

T A B L E A U I I

MENACES D'AVORTEMENT : 46 cas.

BILAN HORMONAL	N ^{bre} de cas	NAISSANCE à (mois)						
		8	8 1/4	8 1/3	8 1/2	8 2/3	8 3/4	Terme
Pas d'insuffisance hormonale	8		3	1		1	1	2
Insuffisance oes- trogénique	3	1						2
Insuffisance lutéale	13		1	1		3		8
Insuffisance lutéale et oestro- génique	22	2		1	1	1	1	16
Total	46		10			8		28

Poids moyen des nouveau-nés : 3,170 kg.

T A B L E A U I I I

MENACES D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURE : 54 cas.

BILAN HORMONAL	N ^{bre} de cas	N A I S S A N C E (mois)			
		de 7 à 8	de 8 à 8 $\frac{1}{2}$	après 8 $\frac{1}{2}$	à terme
Symptômes cliniques seulement.	26	2	2	12	10
Bilan hormonal normal	13	4		5	4
Insuffisance hormonale globale.	7		1	1	5
Insuffisance oestrogénique..	4			1	3
Insuffisance lutéale	4			2	2
Total	54	6	3	21	24

Poids moyen des nouveau-nés : 3,110 kg.

13 cas, avec 9 accouchements à terme ou près du terme et 4 accouchements avant terme, et perturbés dans les 15 dernières observations. Comme dans les menaces d'avortement, l'insuffisance lutéinique est rarement isolée, mais le plus souvent associée à une insuffisance oestrogénique.

Après prescription de Ciba 31.458-Ba, les dosages hormonaux se sont normalisés 12 fois sur 15, soit dans 80 % des cas, et l'accouchement est survenu :

- 8 fois à terme ou près du terme, soit dans 100 % des cas, chez les 8 malades ayant une insuffisance lutéale ou oestrogénique isolée ;
- 6 fois (85,7 %) à terme ou près du terme, chez les 7 malades ayant une insuffisance oestro-progestative. Dans une observation seulement, l'accouchement s'est produit à 8 mois (14,3 %).

En conclusion, dans ces 54 cas de menace d'accouchement prématuré, comme dans les menaces d'avortement, chaque grossesse a abouti à la naissance d'un enfant vivant bien portant, de poids supérieur à celui d'une même série d'enfants dont les mères n'ont pas été traitées :

- dans 45 cas, à terme ou près du terme (83,3 %),
- dans 9 cas, avant terme (entre 7 mois et 8 mois $\frac{1}{2}$) (16,7 %).

Le poids moyen des enfants obtenus est de 3.110 g.

C)- LES AVORTEMENTS HABITUELS : 11 cas.

Onze cas d'avortement à répétition ont été traités, chez des femmes ayant un lourd passé gynécologique ou obstétrical. L'une d'elles (Observation N° 31) avait fait 9 avortements spontanés ; elle n'avait qu'un enfant vivant, le premier enfant étant décédé à

l'âge d'un an, à la suite d'une toxicose.

Ces 11 cas ont donné lieu à 11 succès (TABLEAU IV) :

- aucun avortement n'a été observé ;
- l'accouchement est survenu 10 fois à terme ou près du terme, soit dans 91 % des cas. Dans une seule observation, il s'est produit à 8 mois $1/4$ (A noter, d'ailleurs que dans ce cas l'enfant pesait 3.420 g.).

Les enfants ont été, dans tous les cas, normaux et leur poids moyen, après thérapeutique progestative, est supérieur au poids moyen des enfants nés sans traitement (3.197 g. contre 2.777 g.) ; l'observation N° 26 constitue, sur ce point, un exemple particulièrement démonstratif.

Il nous semble donc que le Ciba 31.458-Ba est particulièrement efficace chez les femmes ayant des antécédents d'avortement à répétition, puisque, dans tous les cas où nous l'avons employé, il a permis le développement de la grossesse jusqu'à son terme et l'accouchement d'enfants eutrophiques.

D)- LES ACCOUCHEMENTS PRÉMATURÉS ANTÉRIEURS : 10 cas.

Nous avons traité 10 cas de menace d'avortement ou d'accouchement prématuré, chez des femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré (TABLEAU V).

Le terme moyen des accouchements prématurés antérieurs était de 7 mois et 15 jours. Après traitement, il est de 8 mois et 14 jours.

Le poids moyen des enfants nés lors des accouchements prématurés antérieurs était de 2.370 g. Après traitement, il est de 2.970 g.

On peut donc légitimement conclure à l'efficacité du Ciba 31.458-Ba en cas de menace d'avortement

T A B L E A U I V

AVORTEMENTS HABITUELS : 11 cas.

							Poids moyen des nouveau-nés
Grossesses antérieures	Nombre d'avortements (au total:36)	2	3	4	5	9	1.777 g.
	Nombre de malades	6	2	1	1	1	
	Nombre d'ac- couchements	1		3		3	
	Nombre de malades	4		2		3	
Traitement	Naissance à terme	5					3.197 g.
Ciba 31.458-Ba	Naissance près du terme	6					

T A B L E A U V

ANTECEDENTS D'ACCOUCHEMENT PREMATURE : 10 cas.

	Date moyenne d'accouchement	Poids moyen des nouveau-nés	Remarques
Avant traitement par le Ciba 31.458-Ba	7 mois et 13 jours	2.378 g.	- 2 enfants mort-nés (dont 1 avec malformation) - 1 enfant mort 24 heures après la naissance
Traitement par le Ciba 31.458-Ba	8 mois et 14 jours	2.970 g.	-

ou d'accouchement prématuré, puisque, sous son influence, la durée de la gestation est prolongée d'une manière significative et, corrélativement, le poids des enfants est nettement plus élevé.

Chapitre IV

ACTION DU CIBA 31.458-Ba SUR LES SIGNES CLINIQUES ET SUR L'INSUFFISANCE HORMONALE GRAVIDIQUE.

Nous envisagerons, dans ce chapitre, l'étude analytique de l'action du Ciba 31.458-Ba sur les diverses manifestations de l'insuffisance hormonale gravidique :

- d'abord sur les signes cliniques,
- ensuite sur les signes biologiques.

A)- ACTION du CIBA 31.458-Ba SUR LES SIGNES CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE HORMONALE GRAVIDIQUE.

1)- Action sur les métrorragies (TABLEAU VI) : 11 cas.

Dans 11 observations, les métrorragies traduisaient une menace d'interruption de la grossesse, et non une infection génitale basse ou une insertion basse du placenta. Le Ciba 31.458-Ba a entraîné 11 fois la sédation des hémorragies, et donc permis d'obtenir un succès dans 100 % des cas.

2)- Action sur les contractions utérines (TASLEAU VI): 28 cas.

- Nous avons également assisté, dans 25 cas, à une sédation spectaculaire des contractions utérines et obtenu :

- . 20 fois, l'arrêt total des contractions utérines, soit 72 % de succès ;
- . 5 fois, la diminution de fréquence et d'intensité des contractions utérines, soit 18 % de succès partiel.

- Dans 3 cas cependant, la persistance des contractions utérines, soit 10 % d'échecs.

3)- Action sur le col utérin (TABLEAU VI).

Dans 23 cas où le col utérin était anormalement court ou perméable, ou les deux à la fois, le Ciba 31.458-Ba nous a donné :

- 14 fois, une amélioration considérable (col qui se ferme et reprend de la longueur), soit 60,8 % de succès ;

- 7 fois, une amélioration partielle (col qui se ferme, mais reste court), soit 30,4 % de succès partiel ;

- et seulement 2 échecs (col court, perméable), soit 8,8 % d'inefficacité

B)- ACTION du Ciba 31.458-Ba SUR LES SIGNES BIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE HORMONALE GRAVIDIQUE.

1)- Insuffisance lutéale isolée (TABLEAU VII) : 18 cas.

Dans 18 cas d'insuffisance lutéale isolée, après administration de Ciba 31.458-Ba, le taux de prégnandiol urinaire s'est normalisé dans 18 cas. Nous avons donc obtenu 100 % de succès.

L'observation N° 18 est un exemple d'une telle évolution : les dosages hormonaux demandés à 13 semaines, devant l'existence de métrorragies, montrent une insuffisance importante de l'élimination du prégnandiol, alors que celle de la folliculine est normale (prégnan-

T A B L E A U VI

ACTION SUR LES SIGNES CLINIQUES

	Nbre de cas	Disparition des symptômes	Diminution	Pas d'effet
Métrorragies	11	11	-	-
Contractions utérines	28	20	5	3
Col utérin	23	Col se refer- mant et reprenant de la longueur	Col fermé seulement	2
		14	7	

T A B L E A U III

ACTION DU CIBA 31.456-5a SUR L'ELIMINATION HORMONALE

74 cas étudiés, dont 53 avec insuffisance hormonale

	Nombre de cas	Pas d'effet	Normalisation de l'élimina- tion hormonale
Insuffisance lutéale isolée	18	-	18
Insuffisance oestro- génique isolée	7	1	6
Insuffisance hormo- nale globale	28	6 *	22

(*) Dans deux cas : pas d'effet sur l'élimination du
prégnandiол et de la folliculine.

Dans trois cas : pas d'effet sur l'élimination
des oestrogènes.

Dans un cas : pas d'effet sur l'élimination du
prégnandiол.

diol : 5,5 mg/24 h. ; folliculine : 650 µg/24 h.).
Après deux semaines de traitement, à raison de 40 mg
/jour de Ciba 31.458-Ba, les dosages hormonaux à 15
semaines sont normalisés avec une élimination hormo-
nale supérieure à la moyenne (prégnandiols : 23,5 mg ;
folliculine : 2.045 µg).

2)- Insuffisance oestrogénique isolée :
7 cas (TABLEAU VII).

Dans 7 cas d'insuffisance oestrogénique isolée,
le taux de folliculine s'est élevé et s'est normali-
sé 6 fois (86 % de succès).

L'action du Ciba 31.458-Ba sur l'élimination
urinaire des oestrogènes est spectaculaire, parfois
explosive.

Ainsi, dans l'observation N° 10, les dosages
hormonaux systématiques, demandés en raison des anté-
cédents, montrent à 9 semaines une insuffisance
oestrogénique du 1er degré (prégnandiols : 9,35 mg ;
folliculine : 170 µg). Après 3 semaines de traite-
ment à raison de 40 mg/jour de Ciba 31.458-Ba, les
dosages hormonaux sont normalisés avec une élimina-
tion du prégnandiols supérieure à la normale et une
élimination de la folliculine à la limite supérieu-
re de la normale (prégnandiols : 24 mg ; folliculine :
912 µg).

Il n'existe qu'un seul échec dans notre étude :
dans l'observation N° 95, malgré l'augmentation des
doses de Ciba 31.458-Ba à 60 mg/jour et l'associa-
tion de benzo-gynestryl 5, le taux d'élimination de
la folliculine est resté insuffisant, mais l'accou-
chement s'est produit à terme avec naissance d'un
enfant vivant pesant 2.810 g.

3)- Insuffisance hormonale globale :
28 cas (TABLEAU VII)

Dans 28 cas d'insuffisance hormonale globale :

a)- Les taux de prégnandiol et de folliculine se normalisent 22 fois (soit dans 78,5 % des cas). L'observation N° 44 en est un exemple remarquable : les dosages hormonaux à 9 semaines montrent une insuffisance très sévère de l'élimination du prégnandiol et une insuffisance folliculinique du 1er degré (prégnandiol : 0,5 mg ; folliculine : 145 μ g). Après 3 semaines de traitement à raison de 40 mg/jour de Ciba 31.458-Ba, les dosages montrent la persistance d'une insuffisance lutéale sévère, tandis que le taux de folliculine est dans les limites de la normale (prégnandiol : 0,5 mg ; folliculine : 330 μ g). L'augmentation des doses à 60 mg/jour entraîne, après 3 semaines de traitement, une normalisation des dosages (prégnandiol : 22 mg ; folliculine : 1.990 μ g). Les dosages hormonaux resteront normaux à 18 et 22 semaines.

b)- Dans 6 cas, on note :

- 2 fois, la persistance d'une insuffisance hormonale globale ;
- 3 fois, la persistance d'une insuffisance oestrogénique ;
- 1 fois, la persistance d'une insuffisance lutéale.

4)- Action sur l'élimination des 17-cétostéroïdes.

Dans la majorité des cas, le Ciba 31.458-Ba ne modifie pas l'élimination des 17-cétostéroïdes, dont les taux demeurent dans les limites de la normale. Cependant, chez 3 malades (Observations N° 11, 29 et 86), les taux d'élimination des 17-cétostéroïdes se sont élevés après administration de Ciba 31.458-Ba. Il est d'ailleurs à noter que, dans l'observation N° 11 et dans l'observation N° 29, le chiffre des 17-cétostéroïdes avant traitement était de 14 mg/jour et que, dans l'observation N° 86, il s'inscrivait à la limite supérieure de la normale.

Il apparaît donc que le Ciba 31.458-Ba est bien un gestagène PUR, dont l'action s'exerce autant sur l'élimination du prégnandiol que sur celle de la folliculine, corrigeant ainsi l'insuffisance hormonale, qu'elle soit isolée ou globale.

Chapitre V

ACTION DU CIBA 31.458-Ba SUR LE PRODUIT DE CONCEPTION

A)- ACTION SUR LE POIDS DES ENFANTS (TABLEAU VIII).

Le poids moyen des enfants nés à terme, après traitement par le Ciba 31.458-Ba, est supérieur au poids moyen standard des enfants nés à terme après une grossesse normale. Il est, en effet, de 3.341 g contre 3.230 g. Il en est de même pour les enfants nés avant terme.

L'observation N° 26 constitue un exemple remarquable de l'action eutrophique du Ciba 31.458-Ba sur le poids du produit de conception. En effet, dans ce cas, les poids des 3 enfants nés à terme avant traitement étaient de : 1.900, 1.600 et 2.700 g. Il est de 3.450 g pour un enfant né à terme après traitement par le Ciba 31.458-Ba.

B)- ACTION SUR LE PLACENTA.

Pour que l'on puisse tirer des conclusions variables sur l'action du Ciba 31.458-Ba sur le placenta, il serait souhaitable d'examiner comparativement et histologiquement des placentas provenant :

- d'accouchements normaux,
- d'accouchements prématurés,
- d'accouchements post-terme,

- et de placentas obtenus avant tout début de travail, c'est-à-dire par césarienne.

Cette étude est en cours.

Cependant, dans cette étude préliminaire, aucune anomalie ne nous paraît devoir être incriminée à la thérapeutique.

T A B L E A U V I I I

POIDS DES NOUVEAU-NÉS

(Nombre de cas : 100)

Naissance à	Poids standard	Poids moyen après Ciba 31.458-Ba
7 mois	1.700	2.438
8 mois	2.240	3.052
9 mois	3.230	3.341

Chapitre VI

TOLÉRANCE ET TOXICITÉ

A)- MATERNELLE.

Le Ciba 31.458-Ba a toujours été bien toléré,
en particulier au point de vue digestif. Les pa-
tientes n'ont eu :

- ni nausées,
- ni anorexie,
- ni ictère,
- ni mastodynie,
- ni prise de poids excessive,
- ni pilosité,
- ni troubles veineux ou emboliques.

Nous n'avons pas noté d'accidents rénaux, ni
de modifications tensionnelles.

Enfin, le Ciba 31.458-Ba semble dépourvu d'ef-
fets secondaires, sur la lactation en particulier.

B)- FOETALE.

Tous les enfants nés de mères traitées par le
Ciba 31.458-Ba sont normaux à tous points de vue.
En particulier, nous n'avons observé aucune malfor-
mation génitale, à type de masculinisation, chez la
fille.

C h a p i t r e V I I

ESSAI D'INTERPRÉTATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

Si nous comparons notre expérience du produit en gynécologie (travaux en cours) et en obstétrique, l'inconstance et l'incertitude du résultat dans le premier domaine, leur constance et leur qualité dans le deuxième laissent à penser que le Ciba 31.458-Ba agit d'autant mieux qu'il existe un oeuf et, par conséquent, un trophoblaste.

C'est peut-être à travers celui-ci que les vertus thérapeutiques du Ciba 31.458-Ba s'exaltent. Il peut s'agir d'une action vasculaire permettant une synthèse mieux adaptée et une utilisation plus efficace des gonadotrophines chorioniques.

(*)- Cependant, nous avons pu noter en gynécologie l'effet du Ciba 31.458-Ba sur la courbe thermique (légère hyperthermie thérapeutique) et sur la muqueuse utérine (transformation lutéale de l'endomètre à la biopsie).

CONCLUSIONS

A)- Nous avons expérimenté, en obstétrique, un nouveau progestatif de synthèse, le Ciba 31.458-Ba, ou Dioxo-3-20-Acétoxy-17 α -nor-19-Prégnadiène-4-6, actif par voie buccale.

B)- L'expérimentation animale montre que ce produit peut être considéré comme un oestagène vrai. Il est atoxique et dépourvu d'effets secondaires, en particulier androgènes.

C)- Le Ciba 31.458-Ba a été prescrit à 100 femmes enceintes, dont la grossesse était menacée :

- . 46 fois d'avortement,
- . et 54 fois d'accouchement prématuré.

D)- La posologie moyenne employée a été de 40 mg par jour pendant une durée moyenne de 3 semaines, les doses extrêmes étant de 10 et de 80 mg par jour, la durée du traitement variant entre les limites extrêmes de 2 et de 28 semaines.

E)- RESULTATS :

1)- Cliniquement :

Nous n'avons noté aucun échec. Chaque patiente a donné naissance à un enfant vivant et normal.

a)- Dans 46 cas de menace d'avortement, nous avons obtenu :

- 36 accouchements à terme ou près du terme, soit 78,3 % ;
- et 10 accouchements entre 8 mois et 8 mois $\frac{1}{2}$, soit 21,7 %. Le poids moyen des enfants est de 3.155 g.

b)- Dans 54 cas de menace d'accouchement prématuré, nous avons obtenu :

- 45 accouchements à terme ou près du terme, soit 83,3 %,
 - et 9 accouchements avant terme, soit 16,7 %.
- Le poids moyen des enfants est de 3.110 g.

c)- Le Ciba 31.458-Ba nous a paru particulièrement efficace chez les femmes ayant des antécédents d'avortement habituel, puisque, dans les 11 cas traités, nous n'avons eu aucun échec.

d)- Il en est de même chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré. Le terme moyen des accouchements prématurés antérieurs était de 7 mois et 13 jours. Après traitement progestatif, il a atteint 8 mois et 14 jours, différence qui nous paraît significative.

En outre, le poids moyen des enfants nés lors des accouchements prématurés antérieurs était de 2.380 g. Il atteint 2.970 g après traitement par le Ciba 31.458-Ba.

e)- L'action du Ciba 31.458-Ba sur les signes cliniques est remarquable. Les métrorragies cessent dans chaque cas traité. Le plus souvent, survient une sédation rapide et durable des contractions utérines, tandis que le col utérin se referme et reprend de la longueur.

f)- En outre, le poids moyen des enfants nés après traitement progestatif est supérieur à celui des enfants nés de grossesses normales.

2)- Biologiquement :

= Le Ciba 31.458-Ba normalise tant l'élimination du préandiol urinaire que celle de la folliculine, que l'insuffisance hormonale soit globale ou dissociée, lutéale pure ou oestrogénique pure. Le Ciba 31.458-Ba peut donc être utilisé seul, aussi bien dans les insuffisances lutéales isolées que dans les insuffisances hormonales globales, qu'il corrige sans qu'il soit nécessaire de lui associer des oestrogènes.

3)- Le Ciba 31.458-Ba n'a aucune nocivité pour le fœtus. Il est totalement dépourvu d'effets secondaires maternels et n'entraîne pas d'intolérance. Son action semble donc spécifiquement utérine et fœtale.

En conclusion, le Ciba 31.458-Ba nous paraît remarquablement actif dans les menaces d'avortement et d'accouchement prématuré.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

F. LEPAGE

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ALLING MOLLER K.J., BOJSEN-MOLLER B., FUCHS F. et VILLUMSEN A.- Traitement de la menace d'avortement par le 6-méthyl-17-cétoxy-progestérone. Rapport préliminaire sur une étude contrôlée à double aveugle.- Acta obst. gyn. scand., 1963, 42, suppl. 6, 124-125.
- 2- BECLERE Cl.- Des gonadotrophines chorioniques dans le diagnostic et le traitement des avortements spontanés.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., nov.-déc. 1960, 12, n° 5, 499-513 (Bibliogr.).
- 3- BECLERE Cl.- Du triple dosage hormonal des gonadotrophines, des oestrogènes et du prégnandiol et du triple traitement hormonal éventuel dans le traitement des avortements récidivants.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., avr.-mai 1962, 14, n° 2, 124-129.
- 4- BEGUIN F. et STAMM O.- Prophylaxie de l'avortement et de l'accouchement prématuré récidivants par traitement des lésions du col utérin.- Gynaecologia, 1966, 162, n° 5, 439-444, 5 tabl. (Texte français).
- 5- BENGTSSON L.P.- Etude de l'action d'un gestagène synthétique sur la contractibilité de l'utérus gravide chez la femme (6 alpha-méthyl-17-alpha-acétoxyprogestérone).- Acta obst. gyn. scand., 1962, 41, n° 2, 124-143, 12 fig. (Bibliogr.).

- 6- BENGTSSON L.P. et SIENER H.- Expérience sur l'inhibition de la motilité utérine dans le travail prématuré.- Bibl. Gynaec. (suppl. Gynaecologia), 1966, suppl. 42, 79-92.
- 7- BESCH P.K. et coll. - Métabolisme in vivo de l'acétate de médroxyprogestérone H3 chez les femmes enceintes et non enceintes et chez le fœtus. - Am. J. Obst. Gyn., 15 mai 1966, 95, n° 2, 228-238, 6 tabl. (Bibliogr.).
- 8- BORGLIN N.E.- L'effet de la 17-alpha-méthyl-19-nortestostérone (Orgasteron) dans le traitement de la menace d'avortement.- Acta obst. gyn. scand., 1960, 39, n° 2, 275-290, 7 tabl. (Bibliogr.).
- 9- BORGLIN N.E.- Résultats du traitement par l'allyl-estrénol dans la menace d'avortement et l'avortement habituel.- Gynéc., Obst., sept.-oct. 1962, 61, n° 4, 493-500 (Bibliogr.).
- 10- CALLIGA B., GUEGEN J., JAYLE M.F. et LACOMME M.- Intérêt du dosage des oestrogènes et du prégnandiol au cours des 2^{me} et 3^{me} trimestres de grossesses pathologiques.- Presse Méd., 11 sept. 1965, 73, n° 37, 2085-2087.
- 11- COPE E. et EMELIFE E.C.- Avortement habituel traité par le capronate de 17 α -hydroxy-progestérone.- J. Obst. Gyn. Brit. Commonwealth, déc. 1965, 72, n° 6, 1035-1037 (Bibliogr.).
- 12- DE BRUX J., DUPRE-FROMENT J. et SCHEER M.- Etude histologique des placentas des grossesses hypohormonales pures et avec hyperandrogénie.- Société Nationale pour l'Etude de la Stérilité et de la Fécondité, Masson, juin-juillet 1967, pp. 399-419.

- 13- DECENZO J.A. et CAVANAGH D.- Traitement de la menace d'avortement chez les malades ambulatoires.- Am. J. Obst. Gyn., 1er janv. 1967, 57, n° 1, 17-20 (bibliogr.).
- 14- FOIX A. et BRUNO R.O.- Les dérivés nor de la testostérone dans les menaces d'avortement et dans l'avortement habituel.- Semana med., 26 oct. 1961, 68, n° 35, 1447-1459, 6 tabl. (Import. bibliogr.).
- 15- FRADIN J. et ISIDOR P.- Les artériopathies placentaires. (Etude anatomo-clinique des artériopathies de la portion foetale du placenta). - Société Nationale pour l'Etude de la Stérilité et de la Fécondité, Masson, juin-juillet 1967, p. 423-439.
- 16- FROEWIS J.- Le traitement de la menace d'avortement par une solution retard d'oestrogènes-gestagènes combinée avec l'administration de gonadotrophines chorioniques.- Wien. klin. Wschr., 1er sept. 1961, 73, n° 35, 581-587, 7 fig., 6 tabl. (Bibliogr.).
- 17- FUCHS F. et STAKEMANN G.- Traitement de la menace d'accouchement prématuré par de fortes doses de progestérone.- Am. J. Obst. Gyn., janv. 1960, 79, n° 1, 172-176, 9 tabl. (Bibliogr.).
- 18- GARES R.- Le dépistage et la prévention des menaces d'interruption de la grossesse.- Rev. Praticien, 11 fév. 1961, 11, n° 5, 487-500.
- 19- GAUDEFROY M.- Action progestative de l'allyl-oestrénol.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., mars-avr. 1961, 13, n° 2, 151-155.
- 20- GOISIS M. et CAVALLI P.- Essais expérimentaux cliniques d'une nouvelle hormone progestative,

l'acétate de 6-méthyl 17-hydroxyprogestérone.-
Presse Méd., 27 juin 1959, n° 32, 1311-1312.
(Bibliogr.).

- 21- GRANDJON A. et LOFFREDO V.- Problèmes thérapeutiques posés par les avortements à répétition.-
Presse Méd., 14 oct. 1961, 69, n° 43, 1853-1855.
- 22- HOFHANSI W. et BAUMGARTEN K.- Le traitement de la menace d'avortement par les gestagènes.-
Wien. klin. Wschr., 25 nov. 1960, 72, n° 47, 853-856 (Bibliogr.).
- 23- JAYLE M.F.- Pathologie et traitement des avortements endocriniens.- Presse Méd., 5 avr. 1952, 60, n° 23, 492-494 (Bibliogr.).
- 24- JAYLE M.-F.- Détermination des stéroïdes urinaires au cours de la gestation.- Presse Méd., 19 mars 1952, 60, n° 18, 377-378 (Bibliogr.).
- 25- JAYLE M.-F.- Exploration de la fonction endocrinienne de la gestation.- Gynéc. Obst., 1950, 49, n° 4, 336-356, 11 fig. (Bibliogr.).
- 26- JAYLE M.-F.- Elimination des stéroïdes urinaires au cours des grossesses normales et pathologiques.- Sem. Hôp. Paris, 2 juin 1953, 29, n° 36, 1790-1795, 2 fig. (Bibliogr.).
- 27- JAYLE M.-F.- Elimination des stéroïdes au cours de la gestation normale et pathologique.-
C.R. Soc. Franç. Gyn., déc. 1952, 22, n° 9, 405, 405-410.
- 28- JAYLE M.-F., ROUSSANGE G., VEYRIN-FORRER F. et MEGE F.- Intérêt clinique des dosages du prégnandiol et des phénol-stéroïdes au début de la

grossesse.- Gynéc. Obst., janv.-mars 1960, 59, n° 1, 47-56, 6 tabl., 1 fig. (Bibliogr.).

- 29- JAYLE M.-F. et ROBEY M.- Intérêt du dosage du pré-gandiol et des phénolstéroïdes pour le diagnostic et le traitement des avortements récidivants d'origine hormonale.- Presse Méd., 19 mai 1962, 70, n° 24, 1193-1196 (Bibliogr.).
- 30- JUNG H.- Rôle de la progestérone et des gestagènes dans le mécanisme de protection de la grossesse et dans le traitement.- Bibl. Gynaec. (suppl. Gynaecologia), 1966, suppl. 42, 69-78, 5 fig.-
- 31- KAISER R.- Prophylaxie précoce de l'avortement par une combinaison de gestagènes-oestrogènes.- Geburtsh. Frauenh., oct. 1962, 22, n° 10, 906-909 (Bibliogr.).
- 32- LAROCHE M.- Prophylaxie des avortements et accouchements prématurés à répétition. (Analyse des observations colligées à la consultation de la clinique obstétricale, de novembre 1957 à novembre 1959).- Lyon Méd., 28 mai 1961, 93, n° 22, 1301.
- 33- LEWIN D., ROBEY M. et SIMONNET H.- Les éliminations des stéroïdes sexuels en fin de gestation.- Gynéc. Obst., 1955, 54, n° 5, 564-573, 16 fig. (Bibliogr.).
- 34- MAGNIN P., GABRIEL H. et HALLONET Ph.- Les altérations vasculaires de la caduque et de l'endomètre dans l'avortement spontané.- Société Nationale pour l'Etude de la Stérilité et de la Fécondité, Masson; juin-juillet 1967, pp. 441-457.
- 35- MOLLER K.J.A. et FUCHS F.- Essai contrôlé à double-aveugle du 6-méthyl-17-acétoxyprogestérone dans la menace d'avortement.- J. Obst. Gyn. Brit.

Commonwealth, déc. 1965, 72, n° 6, 1042-1044,
5 tabl. (Bibliogr.).

- 36- MORAES A. (de) - Revue. Hormones progestatives
et malformations fœtales.- An. brasil. Gin.,
avr. 1959, 24, n° 4, 207-214 (Bibliogr.).
- 37- MULLER P.- Le danger de virilisation fœtale de
la thérapeutique progestative au cours de la
grossesse.- Sem. Hôp. Paris, 8 mars 1963, 39,
n° 13, 584-587.
- 38- NILSSON L.- Traitement de la menace de fausse-
couche par la progestérone.- Acta obst. gyn.
scand., 1963, 42, suppl. 6, 128-135, 7 fig.
(Bibliogr.).
- 39- OVLISEN B. et IVERSEN J.- Traitement de la menace
du travail prématuré par le 6-alpha-méthyl-17-
alpha-acétoxyprogestérone. (Perlutex, Leo).-
Acta obst. gyn. scand., 1963, 42, suppl. 6,
126-127.
- 40- PALLIEZ R., DELECOUR M., MONNIER J.C., BEGUERI F.,
LEROY J.L. et DELAHOUSSE G.- Utilisation de la
chlormadinone en obstétrique.- Bull. Féd. Gyn.
et Obst. Franç., T. 19, n° 2, avril-mai 1967,
p. 110.
- 41- RAWLINGS W.J.- Usage de la médroxyprogestérone
dans le traitement des avortements à répétition.
- Med. J. Australia, 3 août 1963, 50, n° 5,
183-184 (Bibliogr.).
- 42- RAWLINGS W.J. et KRIEGER V.I.- Les préparations
de progestérone à action prolongée et adminis-
trées "per os" "Primolut N", dans le traitement
de l'avortement habituel.- Med. J. Australia,
28 mars 1959, 1, n° 13, 428-436, 22 fig.
(Bibliogr.).

- 43- ROBEY M., SIMONNET H. et LEWIN D.- L'élimination des stéroïdes sexuels à la fin de la gestation et au cours du travail.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1955, 7, n° 3, 273-274.
- 44- SAS M., RAPOSAK V. et OROJAN I.- Etude de l'efficacité de l'allyloestrenol dans le traitement de l'avortement répété.- Zbl. Gyn., 1965, 6 nov., 87, n° 45, 1544-1548 (Bibliogr.).
- 45- SCHWALM H. et MOSLER K.H.- Problème du traitement par progestérone du travail prématuré.- Zbl. Gyn., 1er mai 1965, 87, n° 18, 596-602 (Bibliogr.).
- 46- SWYER G.I.M. et LITTLE V.- Agents progestatifs et troubles de grossesse.- J. Obst. Gyn. Brit. Commonwealth, déc. 1965, 72, n° 6, 1014-1021, 13 fig.-
- 47- SZENDI B1.- Expérience acquise avec les divers procédés de fermeture du col dans l'avortement habituel et dans l'accouchement prématuré habituel.- Rapports au IIIème Congrès mondial de Gynécologie, Vienne, 3-9 sept. 1961. Congress-print Romayor, édit., Vienne, 1961, 2, 480, 5 fig. (Bibliogr.) (Texte allemand).
- 48- TARLANTAS D. et MOSCHOVAKIS K.- Résultat du traitement hormonal dans l'avortement imminent et habituel.- Geburtsh. Frauenh., mai 1966, 26, n° 5, 563-564.
- 49- WILKIN P. et OOSTERWIJCK K.- Anatomie pathologique des annexes embryonnaires et foetale dans les avortements présumés spontanés.- Société Nationale pour l'Etude de la Stérilité et de la Fécondité, juin-juillet 1967, Masson, pp. 349-398.

50- 11577.-.- Traitement pharmacologique des contractions prématurées.- Zschr. Geburtsh. Gyn., mai 1967, 157, n° 1, 68-76 (Bibliogr.).
